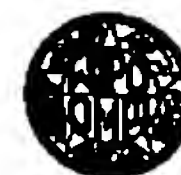


PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



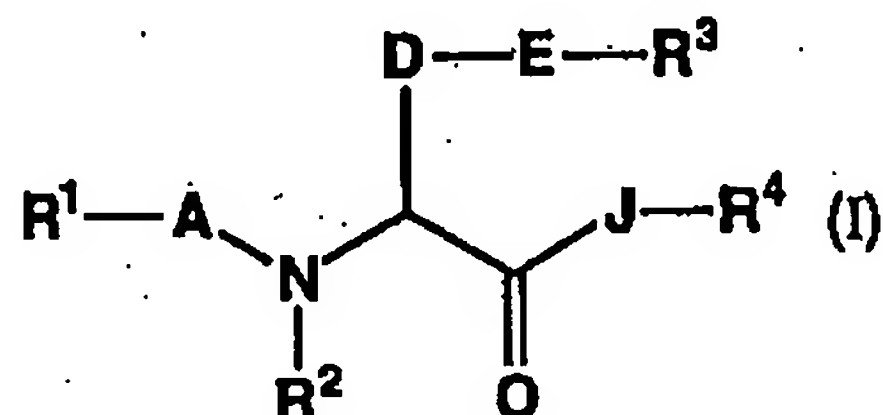
<b>(51) 国際特許分類6</b> A61K 31/163, 31/18, 31/218, 31/27, 31/34, 31/38, 31/42, 31/425, 31/44, 31/445, 31/47, 31/495, 31/535, 31/54, 37/02, C07C 227/20, 229/26, 233/47, 233/51, 233/83, 235/52, 235/64, 237/22, 237/36, 271/23, 277/04, 311/06, 311/19, 317/50, 323/59, 323/62, C07D 211/62, 212/62, 212/71, 215/12, 217/06, 233/64, 233/90, 263/04, 277/56, 279/12, 295/12, 299/18, 299/22, 307/43, 307/52, 307/24, 333/20, 333/34, 417/12, C07K 15/037	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/02146</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年1月21日(21.01.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/03013 <b>(22) 国際出願日</b> 1998年7月3日(03.07.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/197784 1997年7月8日(08.07.97) JP 特願平10/148405 1998年5月13日(13.05.98) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 世古卓哉(SEKO, Takuya)(JP/JP) 加藤 仁(KATO, Masashi)(JP/JP) 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)	<b>(81) 指定国</b> AU, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書	
<b>(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES</b> <b>(54) 発明の名称 アミノ酸誘導体</b> <div style="text-align: center;"><math display="block">\begin{array}{c} \text{D}-\text{E}-\text{R}^3 \\   \\ \text{R}^1-\text{A}-\text{N}-\text{C}-\text{J}-\text{R}^4 \\   \quad \quad \quad    \\ \text{R}^2 \quad \quad \quad \text{O} \end{array} \quad (I)</math></div> <b>(57) Abstract</b> Compounds represented by general formula (I), salts thereof and type N calcium channel inhibitors containing the same as the active ingredient, wherein R <sup>1</sup> represents optionally substituted alkyl, alkoxy or phenyl, a heterocyclic group, etc.; A represents a single bond, CO or SO <sub>2</sub> ; R <sup>2</sup> represents H, optionally substituted alkyl, etc.; D represents alkylene, etc.; E represents COO, OCO, O, S, SO, SO <sub>2</sub> , etc.; R <sup>3</sup> represents optionally substituted alkyl, a carbocyclic group or a heterocyclic group; J represents O or NR <sup>16</sup> (wherein R <sup>16</sup> represents H or optionally substituted alkyl); and R <sup>4</sup> represents optionally substituted alkyl, a carbocyclic group or a heterocyclic group. Because of inhibiting the type N calcium channel, the compounds (I) are useful as preventives and/or remedies for cerebral infarction, transient cerebral ischemic attack, cerebrospinal disorders following heart operations, spinal vascular lesion, stress hypertension, neurosis, epilepsy, etc. or remedies for pains.		

EV 327048892 US



(57)要約

一般式 (I) で示される化合物、その塩、及びそれらを有効成分とするN型カルシウムチャネル阻害剤 [式中、R<sup>1</sup>は(置換)アルキル、アルコキシ、フェニル、ヘテロ環基等；Aは単結合、CO、SO<sub>2</sub>；R<sup>2</sup>はH、(置換)アルキル等；Dはアルキレン等；EはCOO、OCO、O、S、SO、SO<sub>2</sub>等；R<sup>3</sup>は(置換)アルキル、炭素環基、ヘテロ環基；JはO、NR<sup>16</sup> (R<sup>16</sup>はH、置換アルキル)；R<sup>4</sup>は(置換)アルキル、炭素環基、ヘテロ環基]。



一般式 (I) で示される化合物は、N型カルシウムチャネルを阻害し、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん等の予防および／または治療薬、または痛みの治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノールウェー		
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		



## 明細書

## アミノ酸誘導体

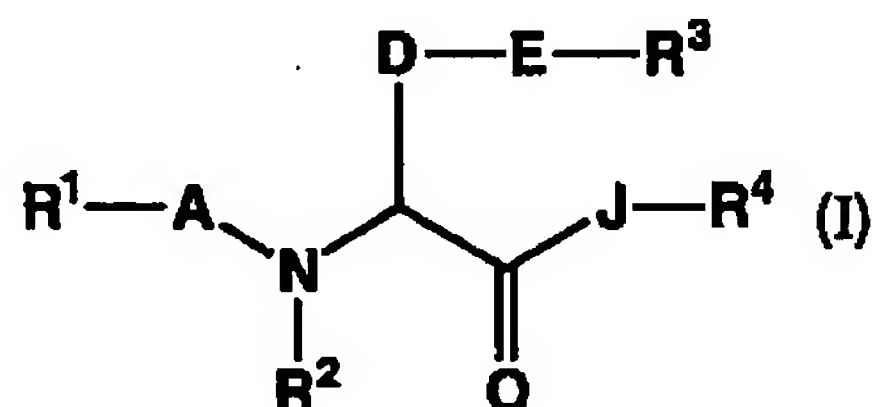
5

## 技術分野

本発明は一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体、その製造方法、およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)

10



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびそれらを含むN型カルシウムチャネル阻害剤に関する。

15

## 背景技術

カルシウムイオンは細胞内伝達物質の一つとして知られており、細胞内でのカルシウム濃度の変化が引き金となって、様々な生理機能が発現することが示唆されている。細胞内カルシウム濃度が上昇する要因として、細胞外からのカルシウムイオンの流入が挙げられる。その流入の入り口に相当するのが膜電位依存性カルシウムチャネルである。膜電位依存性カルシウムチャネルは、膜電位の分極により開き、電気化学的勾配に従って細胞外のカルシウムイオンを選択的に流入させる。膜電位依存性カルシウムチャネルは、現在、N型、L型、P型、Q型、T型に分類されている。L型およびT型カルシウムチャネルは多種多様の組織に存在しているが、L型は特に平滑筋および心筋細胞に多く存在



することが知られている。一方、N型およびP型カルシウムチャネルは主として、神経系に存在しており、種々の神経伝達物質の放出に参与している。この神経伝達物質は通常、神経終末のシナプス小胞に貯蔵されているが、情報伝達により神経の活動電位がシナプス前線維を伝導し神経終末に達すると、膜電位依存性カルシウムチャネルが活性化され、神経終末にカルシウムイオンが流入する。これにより、シナプス小胞がシナプス前膜に融合し、神経伝達物質が放出される。放出された神経伝達物質はシナプス後膜の受容体に作用し、シナプス伝達に参与する。以上のことから、N型カルシウムチャネル阻害剤は神経伝達物質の大量放出によって引き起こされる種々の疾患に有用であると考えられ、例えば、脳梗塞 (J. Cereb. Blood Flow Metab., Vol. 17, 421-429, 1997)、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧 (Science, 239, 57-61, 1988)、神経症、てんかん等の予防および/または治療薬、または痛みの治療薬 (例えば、急性痛、慢性痛、術後痛、癌性疼痛、神経痛、感染性疼痛等の痛み) (Pain, 60, 83-90, 1995)としても有用であると考えられる。

N型カルシウムチャネル阻害剤としては、イモ貝の毒から単離された $\omega$ -コノトキシン GVIA、 $\omega$ -コノトキシン MVIIA が知られている。

しかし、これらの $\omega$ -コノトキシン類はペプチド化合物であるため、例えば、生体内への移行性等といった、種々の問題点が予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプチド化、言い換えれば低分子化することが望まれており、以下に示すような低分子化合物の報告がいくつかされている。

例えば、特開平 8-217671 号明細書には、一般式 (A)



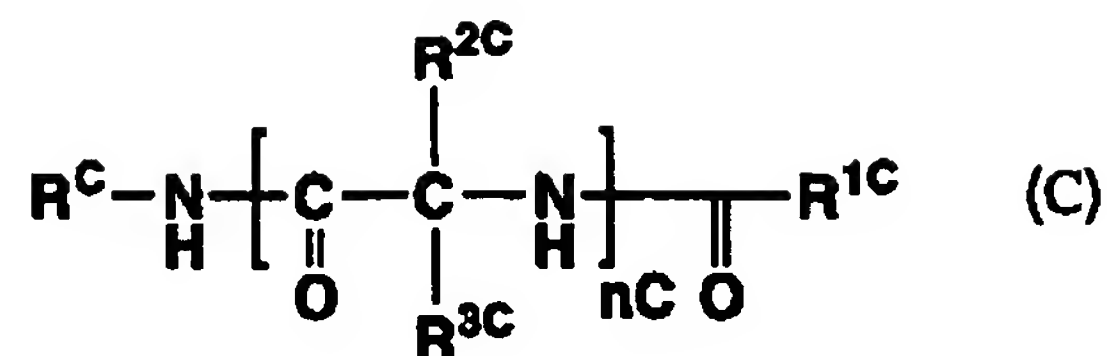
(式中、 $R^{1A}$ および $R^{2A}$ は同一もしくは異なって、炭素数1乃至19個を有する直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または炭素数2乃至19個を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基を示す。)で示されるグリシン誘導体およびその塩がN型カルシウムチャネル阻害剤である旨の開示がある。



$$\begin{array}{c} \text{R}^{1\text{B}} \\ | \\ \text{R}^{2\text{B}} - \text{C} - \text{X}^{\text{B}} - (\text{CR}^{4\text{B}}\text{R}^{5\text{B}})_{n\text{B}} - \text{A}^{\text{B}} - \text{N}(\text{R}^{6\text{B}})(\text{R}^{7\text{B}})(\text{R}^{8\text{B}}) - \text{B}^{\text{B}} - (\text{CR}^{9\text{B}}\text{R}^{10\text{B}})_{m\text{B}} - \text{C}(\text{R}^{11\text{B}})(\text{R}^{12\text{B}})(\text{R}^{13\text{B}}) \\ | \\ \text{R}^{3\text{B}} \end{array} \quad (\text{B})$$

- また、特開昭 61-200950 号明細書には、一般式 (C)





- (式中、 $\text{R}^{\text{C}}$ および $\text{R}^{\text{1C}}$ は、各々独立して少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換され、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、 $\text{R}^{\text{2C}}$ および $\text{R}^{\text{3C}}$ は、各々独立して水素、または少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換され、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、および $\text{nC}$ は1～4を意味する)で示される化合物またはその医薬上許容される塩が抗癌剤である旨の開示がある。

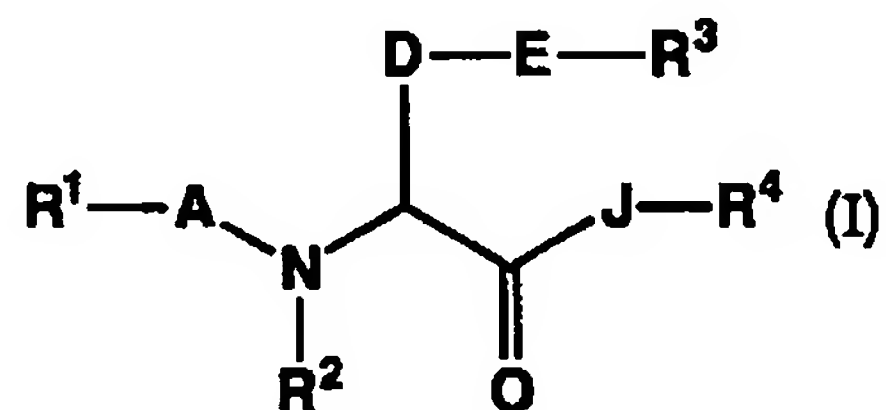
10

#### 発明の開示

- 本発明者らは、N型カルシウムチャネルに対して阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示される化合物が目的を達成することを見出した。一般式(I)で示される化合物の多くは新規な化合物である。

15

本発明は、1) 一般式(I)



20 [式中、

$\text{R}^1$ は、

1) C1～15アルキル基、



- 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 3) フェニル基、
- 4) C 3 ~ 8 シクロアルキル基、
- 5) ヘテロ環基、
- 5 6) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基、
- 7) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 1 ~ 4 アルコキシ基、または
- 8) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された
- 10 C 2 ~ 4 アルケニル基を表わし (ただし、R<sup>1</sup> 基中のすべてのフェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (xi) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい：
  - (i) C 1 ~ 4 アルキル基、
  - (ii) C 1 ~ 4 アルコキシ基、
  - 15 (iii) フェニル基、
  - (iv) フェノキシ基、
  - (v) ベンジルオキシ基、
  - (vi) -S R<sup>5</sup> 基 (基中、R<sup>5</sup> は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
  - 20 (vii) C 2 ~ 5 アシル基、
  - (viii) ハロゲン原子、
  - (ix) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、
  - (x) ニトロ基、
  - (xi) -N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> 基 (基中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、
  - 25 C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> は結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))、



Aは、単結合、 $-CO-$ 基または $-SO_2-$ 基を表わし、

$R^2$ は、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1～4アルキル基を表わし、

Dは、C1～4アルキレン基、またはC2～4アルケニレン基を表わし、

5 Eは、

1)  $-COO-$ 基、

2)  $-OCO-$ 基、

3)  $-CONR^8-$ 基 (基中、 $R^8$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、

10 4)  $-NR^9CO-$ 基 (基中、 $R^9$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、

5)  $-O-$ 基、

6)  $-S-$ 基、

7)  $-SO-$ 基、

15 8)  $-SO_2-$ 基、

9)  $-NR^{10}-$ 基 (基中、 $R^{10}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、

10)  $-CO-$ 基、

11)  $-SO_2NR^{11}-$ 基 (基中、 $R^{11}$ は水素原子、またはC1～4アルキ

20 ル基を表わす。)、または

12)  $-NR^{12}SO_2-$ 基 (基中、 $R^{12}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

$R^3$ は、

1) 炭素環基、

25 2) ヘテロ環基、または

3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基を表わし (ただし、 $R^3$ 基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の (i) ～ (xi) か



ら選択される1～3個の基で置換されてもよい：

- (i) C 1～4 アルキル基、
- (ii) C 1～4 アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- 5 (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi)  $-SR^{13}$  基（基中、 $R^{13}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。） 、
- (vii) C 2～5 アシル基、
- 10 (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1～4 アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、
- (xi)  $-NR^{14}R^{15}$  基（基中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、またはC 1～4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または $R^{14}$ と $R^{15}$ は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5～7員の飽和炭素環を表わしてもよい。） ） 、
- Jは、 $-O-$ 基、または $-NR^{16}-$ 基（基中、 $R^{16}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。） を表わし、
- 20  $R^4$  基は、
- 1) C 1～8 アルキル基、
- 2) 炭素環基、
- 3) ヘテロ環基、
- 4) 下記 (i) ～ (v) から選択される1～3個の基で置換されたC 1～8 アルキル基；
- 25 (i) 炭素環基、
- (ii) ヘテロ環基、



(iii)  $\text{COOR}^{17}$  基 (基中、 $\text{R}^{17}$  は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換された  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基 (基中、フェニルは  $\text{C}1 \sim 4$  アルコキシ基で置換されてもよい。))、

5 (iv)  $\text{SR}^{18}$  基 (基中、 $\text{R}^{18}$  は水素原子、または  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基を表わす。)、

(v)  $\text{OR}^{19}$  基 (基中、 $\text{R}^{19}$  は水素原子、または  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基を表わす。) を表わし、

また、 $\text{J}$  が  $-\text{NR}^{16}-$  基を表わすとき、 $\text{R}^4$  と  $\text{R}^{16}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよい (ただし、 $\text{R}^4$  基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および  $\text{R}^4$  と  $\text{R}^{16}$  が結合している窒素原子と一緒に  
10 になって表わすヘテロ環基は以下の (i) ~ (xi) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい:

- (i)  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基、
- (ii)  $\text{C}1 \sim 4$  アルコキシ基、
- 15 (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi)  $-\text{SR}^{20}$  基 (基中、 $\text{R}^{20}$  は水素原子、または  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基を表わす。)、

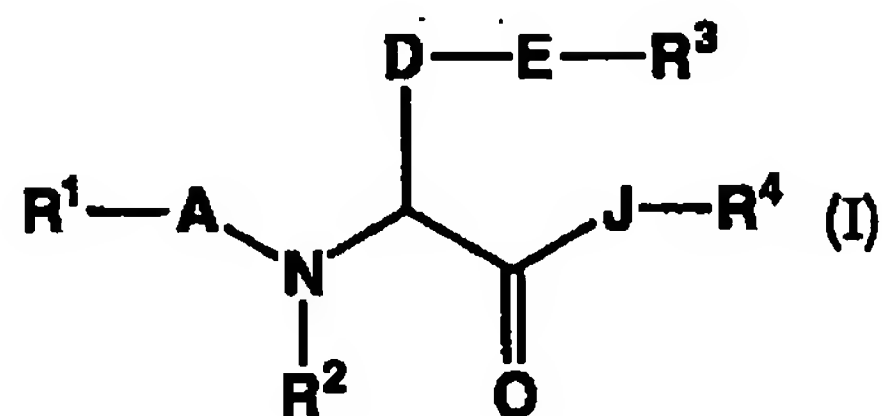
- 20 (vii)  $\text{C}2 \sim 5$  アシル基、
- (viii) ハロゲン原子、
- (ix)  $\text{C}1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、

- (xi)  $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$  基 (基中、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  はそれぞれ独立して、水  
25 素原子、 $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基、または  $\text{C}1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基を表わすか、または  $\text{R}^{21}$  と  $\text{R}^{22}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和炭素環を表わしてもよ



い。))。] で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するN型カルシウムチャネル阻害剤、および

2) 一般式 (I)



5

[式中、

R<sup>1</sup>は、

- 1) C 1 ~ 15 アルキル基、
- 10 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 3) フェニル基、
- 4) C 3 ~ 8 シクロアルキル基、
- 5) ヘテロ環基、
- 6) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された
- 15 C 1 ~ 4 アルキル基、
- 7) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された
- C 1 ~ 4 アルコキシ基、または
- 8) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された
- C 2 ~ 4 アルケニル基を表わし (ただし、R<sup>1</sup> 基中のすべてのフェニル基、
- 20 C 3 ~ 8 シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (xi) から選択
- される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい:

- (i) C 1 ~ 4 アルキル基、
- (ii) C 1 ~ 4 アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- 25 (iv) フェノキシ基、



- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi)  $-SR^5$  基 (基中、 $R^5$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
- (vii) C 2 ~ 5 アシル基、
- 5 (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、
- (xi)  $-NR^6R^7$  基 (基中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、ま
- 10 たは  $R^6$  と  $R^7$  は結合している窒素原子と一緒に、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))、
- A は、単結合、 $-CO-$  基または  $-SO_2-$  基を表わし、
- $R^2$  は、水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、
- 15 D は、C 1 ~ 4 アルキレン基、または C 2 ~ 4 アルケニレン基を表わし、
- E は、
- 1)  $-COO-$  基、
- 2)  $-OCO-$  基、
- 3)  $-CONR^8-$  基 (基中、 $R^8$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表
- 20 わす。)、
- 4)  $-NR^9CO-$  基 (基中、 $R^9$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
- 5)  $-O-$  基、
- 6)  $-S-$  基、
- 25 7)  $-SO-$  基、
- 8)  $-SO_2-$  基、
- 9)  $-NR^{10}-$  基 (基中、 $R^{10}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表



わす。)、

10)  $-CO-$ 基、

11)  $-SO_2NR^{11}$ -基 (基中、 $R^{11}$ は水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)、または

5 12)  $-NR^{12}SO_2-$ 基 (基中、 $R^{12}$ は水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)を表わし、

$R^3$ は、

1) 炭素環基、

2) ヘテロ環基、または

10 3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC1~4アルキル基を表わし (ただし、 $R^3$ 基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (xi) から選択される1~3個の基で置換されてもよい:

(i) C1~4アルキル基、

(ii) C1~4アルコキシ基、

15 (iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

(v) ベンジルオキシ基、

(vi)  $-SR^{13}$ 基 (基中、 $R^{13}$ は水素原子、またはC1~4アルキル基を表わす。)、

20 (vii) C2~5アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

(ix) C1~4アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

25 (xi)  $-NR^{14}R^{15}$ 基 (基中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル基、またはC1~4アルコキシカルボニル基を表わすか、または $R^{14}$ と $R^{15}$ は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5~7員の飽和炭素環を表わしてもよ



い。))、

Jは、 $-O-$ 基、または $-NR^{16}-$ 基（基中、 $R^{16}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

$R^4$ 基は、

- 5    1) C 1～8アルキル基、  
     2) 炭素環基、  
     3) ヘテロ環基、  
     4) 下記 (i) ～ (v) から選択される1～3個の基で置換されたC 1～8アルキル基；

- 10    (i) 炭素環基、  
     (ii) ヘテロ環基、

     (iii)  $COOR^{17}$ 基（基中、 $R^{17}$ は水素原子、または1個のフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基（基中、フェニルはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい。））、

- 15    (iv)  $SR^{18}$ 基（基中、 $R^{18}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。））、

     (v)  $OR^{19}$ 基（基中、 $R^{19}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

- また、Jが $-NR^{16}-$ 基を表わすとき、 $R^4$ と $R^{16}$ は結合している窒素原子  
20    子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよい（ただし、 $R^4$ 基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および $R^4$ と $R^{16}$ が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の (i) ～ (xi) から選択される1～3個の基で置換されてもよい：

- (i) C 1～4アルキル基、  
25    (ii) C 1～4アルコキシ基、  
     (iii) フェニル基、  
     (iv) フェノキシ基、



- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi)  $-SR^{20}$  基 (基中、 $R^{20}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
- (vii) C 2 ~ 5 アシル基、
- 5 (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、
- (xi)  $-NR^{21}R^{22}$  基 (基中、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または  $R^{21}$  と  $R^{22}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和炭素環を表わしてもよい。))。

ただし、下記 (1) ~ (37) の化合物を除く。

- (1) N- (2-アミノ-5-ニトロフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-  
15 -ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (2) N-フェニル-3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ  
プロパンアミド、
- (3) N- (2-アミノフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカル  
ボニルアミノプロパンアミド、
- 20 (4) N- (4-ニトロフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカル  
ボニルアミノプロパンアミド、
- (5) N- (アダマンタン-2-イル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシ  
カルボニルアミノプロパンアミド、
- (6) N- (ピリジン-4-イル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカル  
25 ボニルアミノプロパンアミド、
- (7) N- (2-アミノフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカル  
ボニルアミノブタンアミド、



- (8) N-(4-ニトロフェニル)-3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、
- (9) N-(3-ブロモ-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イルメチル)-3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、
- 5 (10) N-メチル-N-(2,6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)-3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (11) N-(4-ニトロフェニル)-3-ベンジルチオ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (12) N-(キノリン-6-イル)-3-ベンジルチオ-2-tert-ブトキシカル  
10 ボニルアミノプロパンアミド、
- (13) N-(2-アミノフェニル)-3-ベンジルチオ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (14) N-(アダマンタン-2-イル)-3-(3-エトキシカルボニルピリジン-2-イルチオ)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 15 (15) N-メチル-N-(2-エトキシフェニル)-3-(3-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (16) N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 20 (17) N-(3-ブロモ-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イルメチル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (18) N-(2-メチルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 25 (19) N-(3-メチルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (20) N-(4-メチルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、



- (21) N-フェニル-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (22) N-(ナフタレン-2-イル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 5 (23) N-(ナフタレン-1-イル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (24) N-ベンジル-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (25) N-(4-クロロフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 10 (26) N-(4-ブロモフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (27) N-(4-ニトロフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 15 (28) N-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-3-ベンジルチオ-2-(4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (29) N-メチル-N-(2-エトキシフェニル)-3-(3-メトキシカルボニルピリジン-2-イルチオ)-2-(3, 4-ジクロロフェニルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 20 (30) 3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4-ニトロベンジルエステル、
- (31) 3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (32) 3-シクロヘプチルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- 25 (33) 3-シクロオクチルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (34) 3-(2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルオキシカルボニル)



- 2 — t — プロトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (35) N — (ベンジルオキシカルボニルメチル) — 3 — (2 — イソプロピル — 5 — メチルシクロヘキシルオキシカルボニル) — 2 — t — プロトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 5 (36) 3 — シクロヘキシルオキシカルボニル — 2 — ベンジルオキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、および
- (37) N — フェニル — 2, 3 — ビス (ベンゾイルアミノ) プロパンアミド。]
- で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、および
- 10 3) 一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体およびそれらの非毒性塩の製造方法に関する。

#### 発明の詳細な説明

- 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例
- 15 えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびE Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基アルキレン基およびアルケニレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体 (光学異性体) も含まれる。
- 20 一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>によって表わされるC 1 ~ 15 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびこれらの異性体を意味する。

- 一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>によって表わされるC 1 ~ 8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘ
- 25 プチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>によって表わされるC 3 ~ 8 シクロアルキル基、R<sup>1</sup>基中のC 1 ~ 4 アルキル基、C 1 ~ 4 アルコキシ基およびC 2 ~ 4 アルケニル基



の置換基であるC 3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、  
5 R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>によって表わされるC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>基中のフェニル基、C 3～8シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるC 1～4アルキル基、またはR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>基中の炭素環基  
10 およびヘテロ環基、またはR<sup>4</sup>とR<sup>16</sup>が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基であるC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>によって表わされるフェニル基、C 3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基とは、フェニル基、  
15 C 3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>2</sup>によって表わされる1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基とは、1個のフェニル基で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

20 一般式 (I) 中、R<sup>17</sup>によって表わされる1個のフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基とは、1個のフェニル基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>3</sup>によって表わされる炭素環基またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基とは、炭素環基またはヘテロ環基で置換されたメチル、  
25 エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、フェニル基、C 3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルコキシ基とは、フェニル基、C 3～8シクロアルキ



ル基またはヘテロ環基で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup> 基中のフェニル基、C<sup>3</sup>～8 シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基である C<sup>1</sup>～4 アルコキシ基、または R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 基中の炭素環基およびヘテロ環基、または R<sup>4</sup> と R<sup>16</sup> が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基の置換基である C<sup>1</sup>～4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>17</sup> 基中の 1 個のフェニル基で置換された C<sup>1</sup>～4 アルキル基のフェニル基の置換基である C<sup>1</sup>～4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、フェニル基、シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換された C<sup>2</sup>～4 アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup> 基中のフェニル基、C<sup>3</sup>～8 シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基である C<sup>2</sup>～5 アシル基、または R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 基中の炭素環基およびヘテロ環基、または R<sup>4</sup> と R<sup>16</sup> が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基の置換基である C<sup>2</sup>～5 アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup> 基中のフェニル基、C<sup>3</sup>～8 シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるハロゲン原子、または R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 基中の炭素環基およびヘテロ環基、または R<sup>4</sup> と R<sup>16</sup> が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基の置換基であるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

一般式 (I) 中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup> によって表わされる C<sup>1</sup>～4 アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびそれらの異性体を意味する。



一般式 (I) 中、 $R^1$  基中のフェニル基、 $C3 \sim 8$  シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基である  $C1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基、または  $R^3$ 、 $R^4$  基中の炭素環基およびヘテロ環基、または  $R^4$  と  $R^{16}$  が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基の置換基である  $C1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $D$  によって表わされる  $C1 \sim 4$  アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $D$  によって表わされる  $C2 \sim 4$  アルケニレン基とは、エチニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^4$  によって表わされる  $C1 \sim 8$  アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^4$  によって表わされる (i)  $\sim$  (v) から選択される 1  $\sim$  3 個の基で置換された  $C1 \sim 8$  アルキル基とは、(i)  $\sim$  (v) から選択される 1  $\sim$  3 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^6$  と  $R^7$ 、 $R^{14}$  と  $R^{15}$ 、および  $R^{21}$  と  $R^{22}$  が結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5  $\sim$  7 員の飽和ヘテロ環とは、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ペルヒドロアゼピンを意味する。

一般式 (I) 中、 $R^3$ 、 $R^4$  基中の炭素環基とは、 $C3 \sim 10$  の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環を表わす。例えば、 $C3 \sim 10$  の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環としてはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ジヒ



ドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、インダン  
 (ジヒドロインデン)、ペルヒドロインデン、ビシクロペンタン、ビシクロヘ  
 キサン、ビシクロヘプタン (ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン)、ビシクロヘ  
 プテン (ビシクロ [2, 2, 1] ヘプター-2-エン)、ビシクロオクタン、ビ  
 5 シクロノナン、ビシクロデカン、アダマンタン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 基中のヘテロ環基とは、1～2 個の窒素原子、  
 1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む不飽和、一部ま  
 たは全部飽和の 5～15 員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1  
 ～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む  
 10 不飽和、一部または全部飽和の 5～15 員の単環または二環式複素環基として  
 は、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピ  
 ラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒド  
 ロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒ  
 ドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テト  
 15 ラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチ  
 アイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピ  
 ラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオ  
 キサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒ  
 ドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリ  
 20 ン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、  
 ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒ  
 ドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒド  
 ロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロ  
 フタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロ  
 25 ナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒド  
 ロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロ  
 キナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシン  
 ノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒ



ドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダ  
 ザール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジオキ  
 サインダン、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピ  
 ラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリダジン、アゼ  
 5 ピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、  
 チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チア  
 ザール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、  
 オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジジン  
 10 ン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラ  
 ン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダ  
 ザール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、  
 キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイ  
 ミダゾール、オキサテトラヒドロフラン、チアゾリジノン、チアゾリジンジオ  
 ン等が挙げられる。

15 一般式（I）中、 $R^4$ と $R^{16}$ が結合している窒素原子と一緒に表わす  
 ヘテロ環基とは、1個の窒素原子を必ず含み、さらに1個の窒素原子、1個の  
 酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の  
 5 ～15員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1個の窒素原子を  
 必ず含み、さらに1個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の  
 20 硫黄原子を含む一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基  
 としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリ  
 ン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキ  
 サヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘ  
 キサヒドロアゼピン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾ  
 25 ール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、  
 チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペル  
 ヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロ  
 キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイ



ソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタ  
ラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフ  
チリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキ  
ノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナ  
5 ゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリ  
ン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロ  
ベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾー  
ル、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、  
インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール等が挙げら  
10 れる。

R<sup>1</sup>として好ましいのは、C 1～8 アルコキシ基、フェニル基、C 3～8 シク  
ロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、C 3～8 シクロアルキル基ま  
たはヘテロ環基で置換されたC 1～4 アルキル基であり、より好ましいのはヘ  
テロ環基である。

15 Aとして好ましいのは、単結合または—CO—基であり、より好ましいのは  
—CO—基である。

Eとして好ましいのは、—COO—基、—O—基、—S—基、—SO—基、  
または—SO<sub>2</sub>—基であり、より好ましいのは—S—基である。

R<sup>3</sup>基によって表わされる炭素環基、およびC 1～4 アルキル基の置換基であ  
20 る炭素環基として好ましいのは、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキ  
サン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンで表わ  
されるC 3～10 シクロアルキル基であり、より好ましいのはシクロペンタン、  
シクロヘキサンである。

Jとして好ましいのは、—NR<sup>16</sup>—基（基中、R<sup>16</sup>は前記と同じ意味を表  
25 わす。）である。

R<sup>4</sup>として好ましいのは、炭素環基、ヘテロ環基、または炭素環基またはヘテ  
ロ環基で置換されたC 1～8 アルキル基であり、より好ましいのは炭素環基で



置換されたC 1～8アルキル基である。

[塩]

本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。

- 5 例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、  
10 ルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

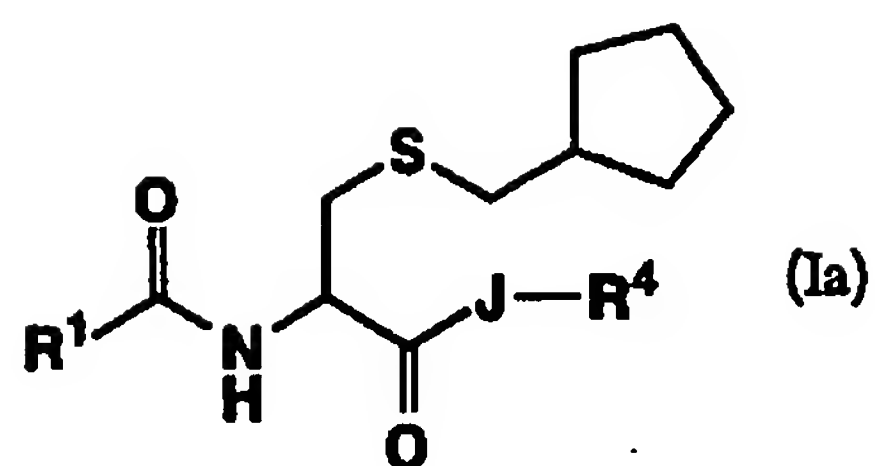
- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、  
15 フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、

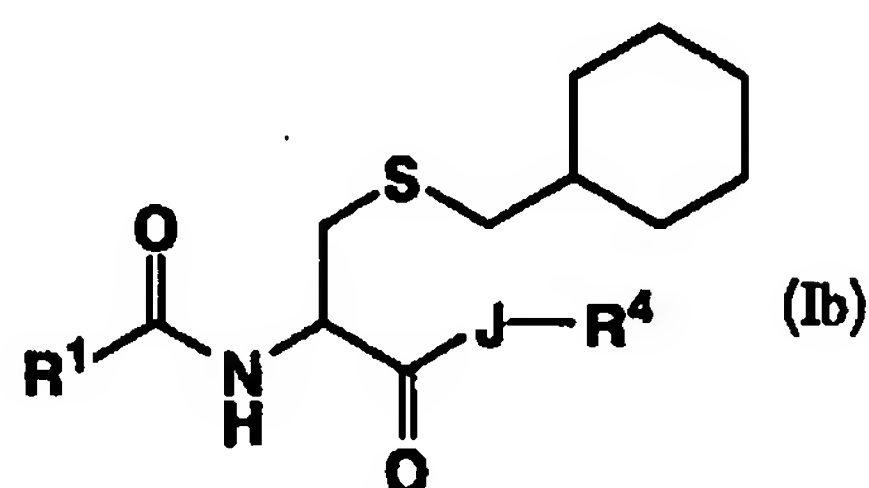
一般式 (I a)





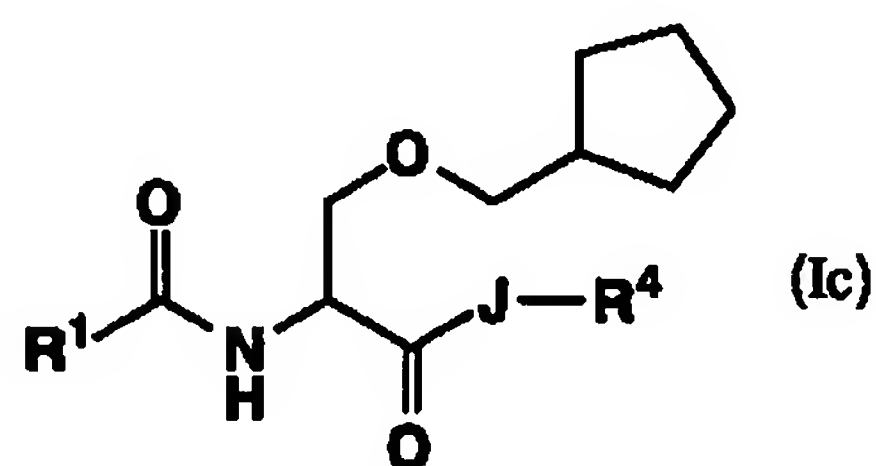
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I b)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I c)

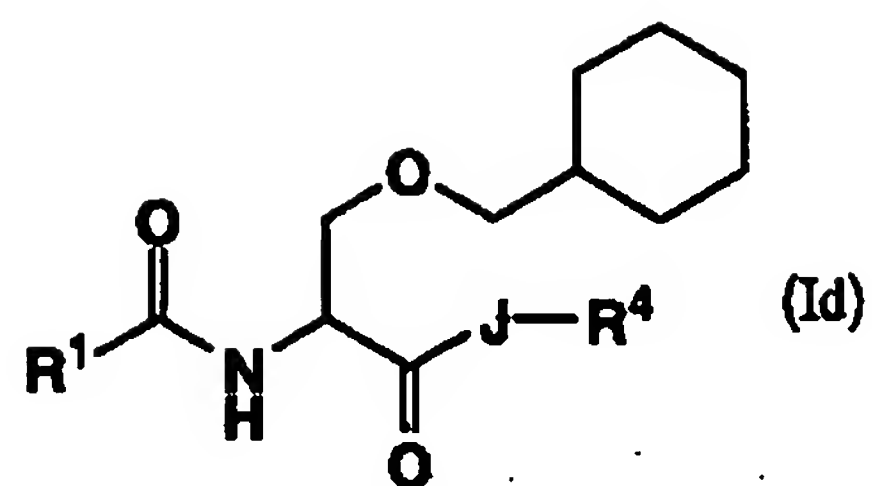
10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I d)

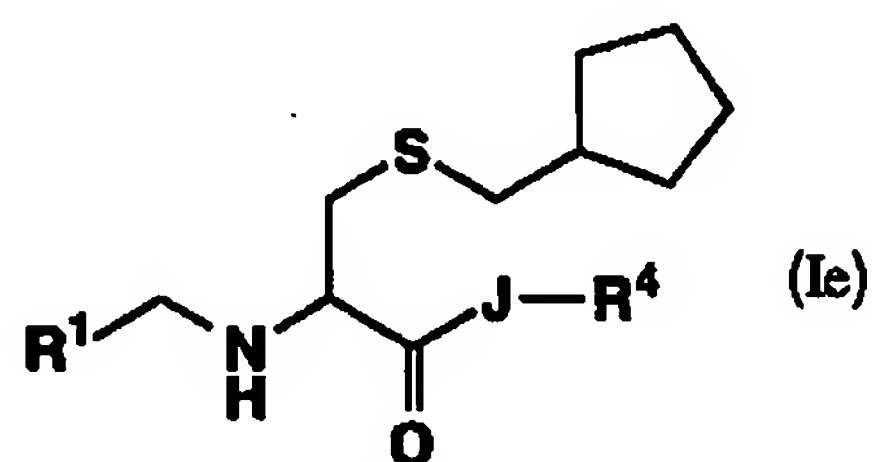
15





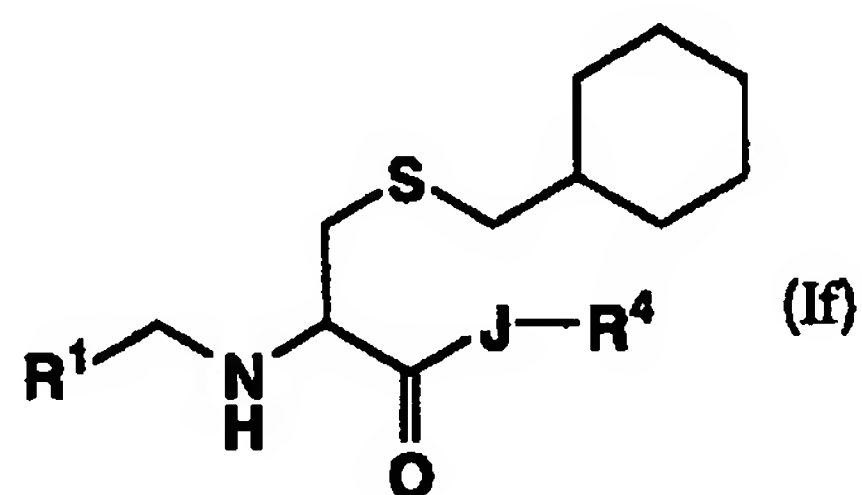
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I e)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I f)

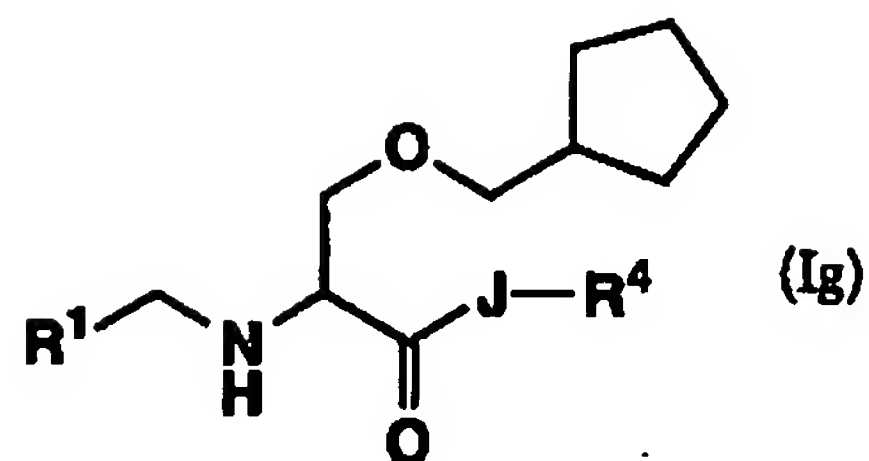
10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I g)

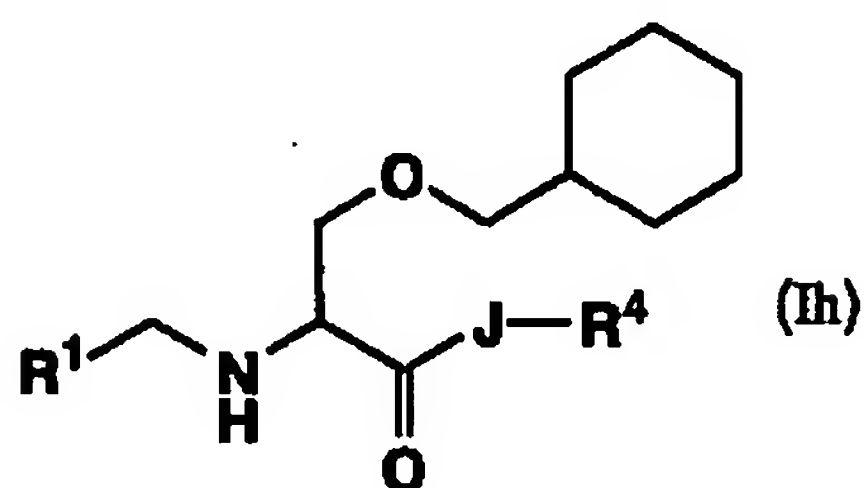
15





(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I h)

5

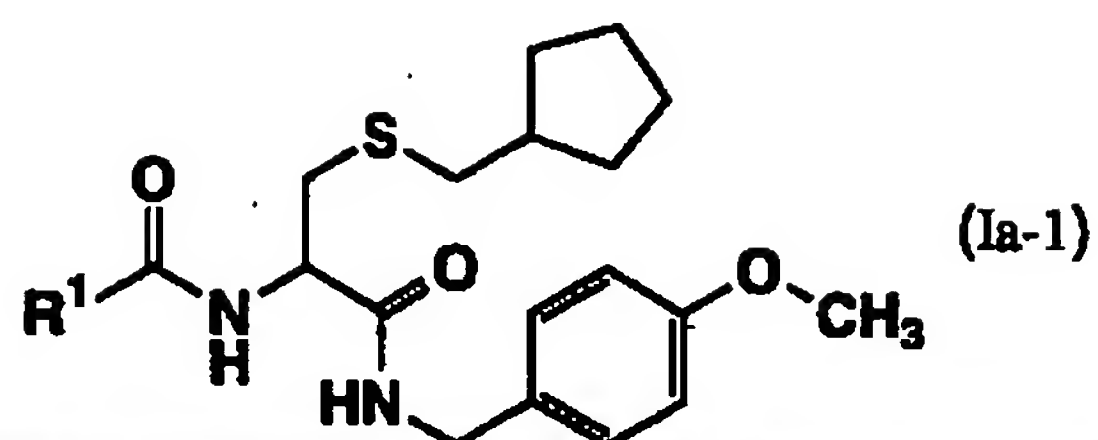


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩またはそれらの水和物が挙げられる。

- 10 具体的な化合物としては、以下の表 1 から表 40 に記載した化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、および実施例に記載した化合物が挙げられる。なお、以下に示す具体的な化合物は、不斉炭素の存在によって生じる異性体、すなわち、R 体、S 体、および RS 体も含むものとする。また、以下の各表中、Me はメチル基を表わし、Boc は t-ブトキシカルボニル基を表わし、
- 15 i-Bu はイソブチル基を表わし、Ac はアセチル基を表わす。



表 1



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



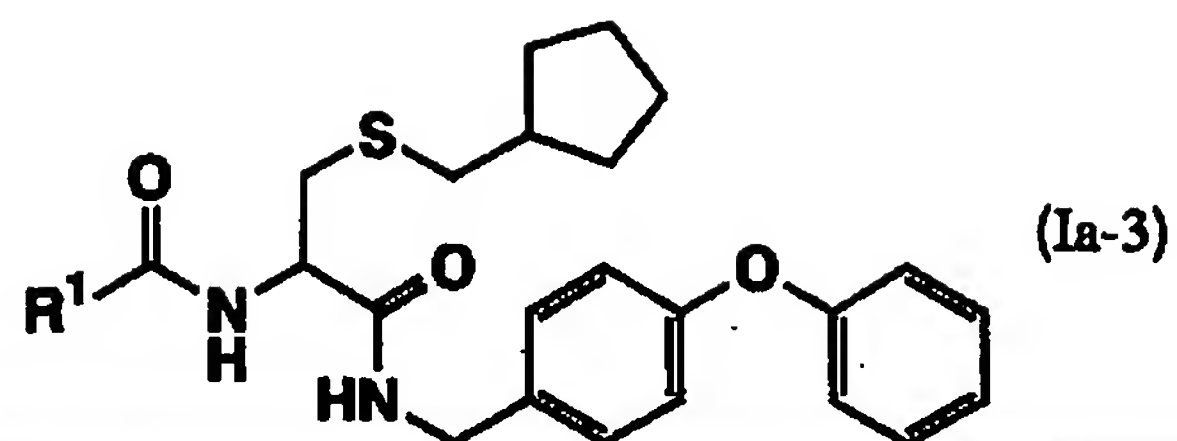
表 2



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



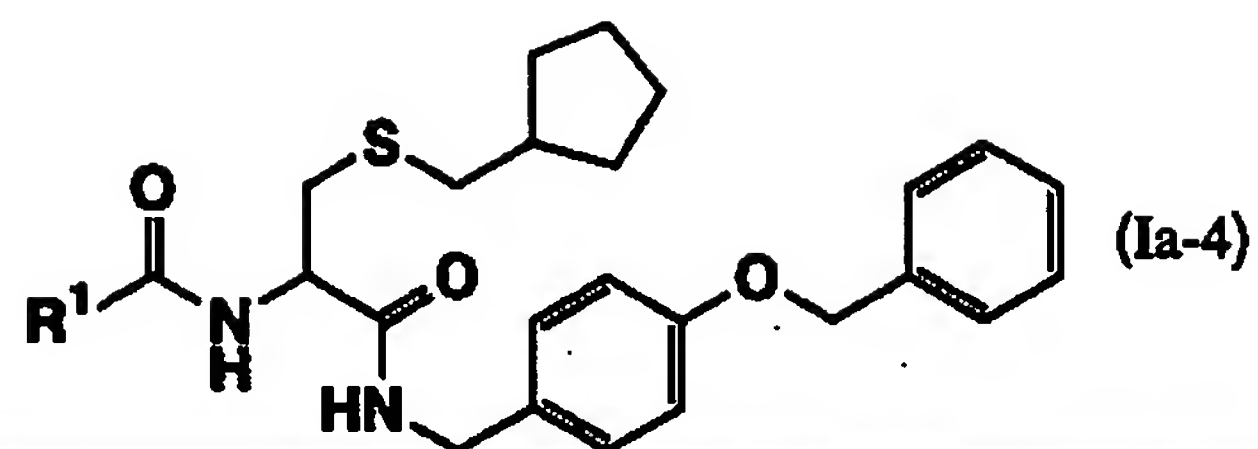
表 3



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



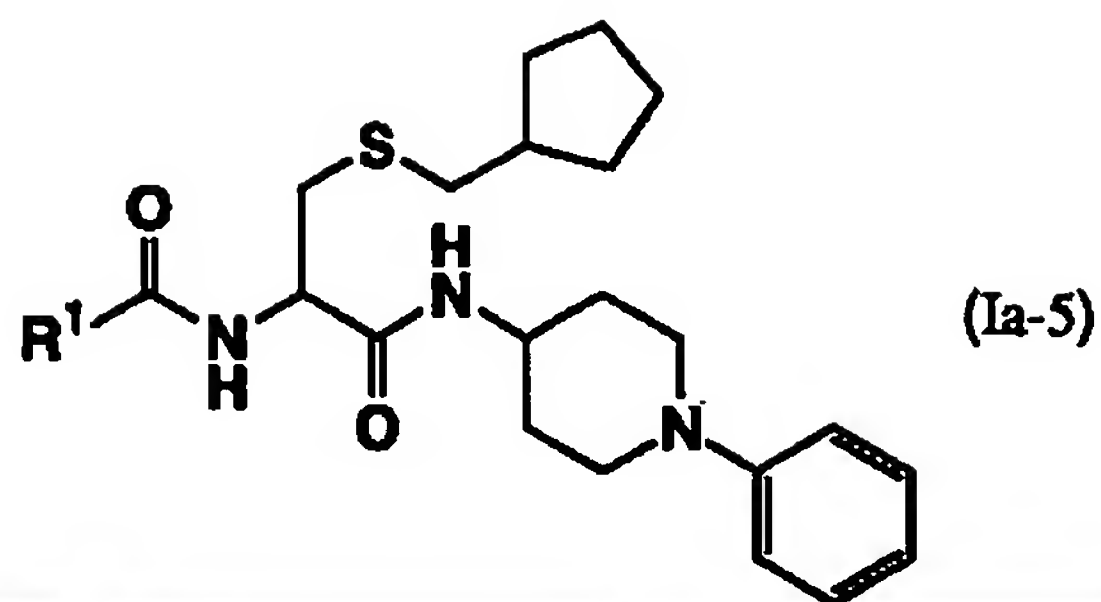
表 4



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



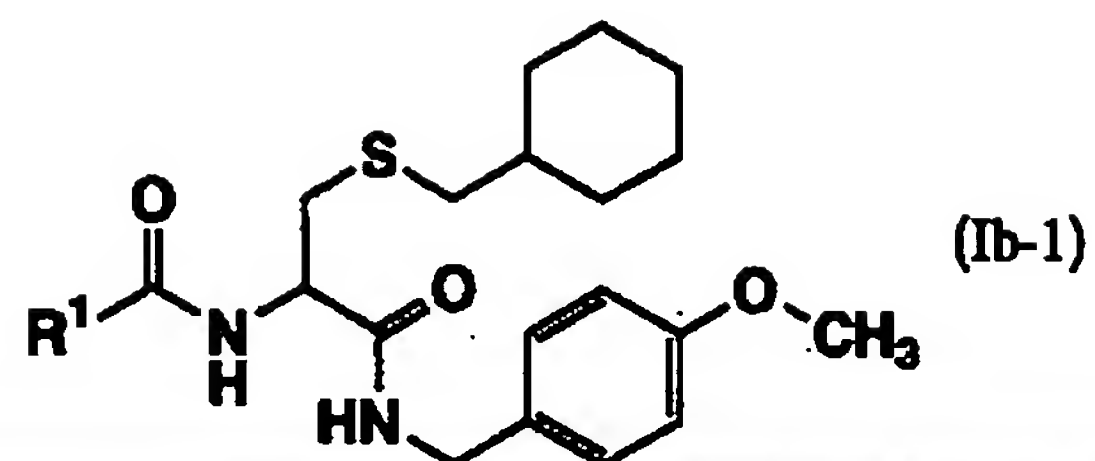
表 5



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



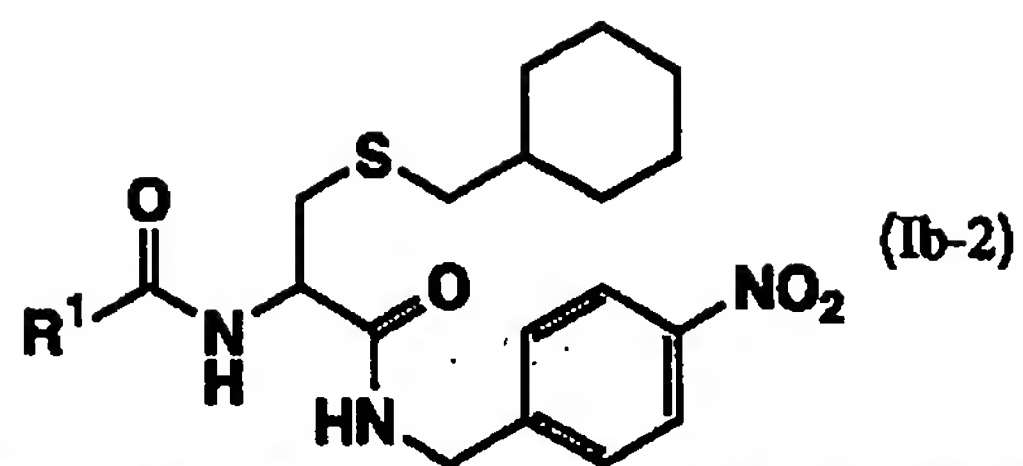
表 6



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



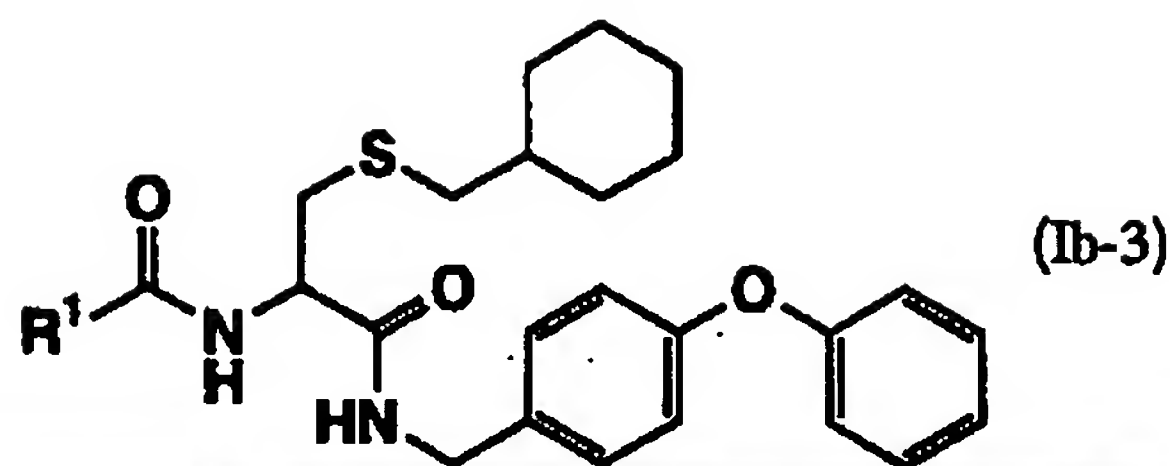
表 7



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



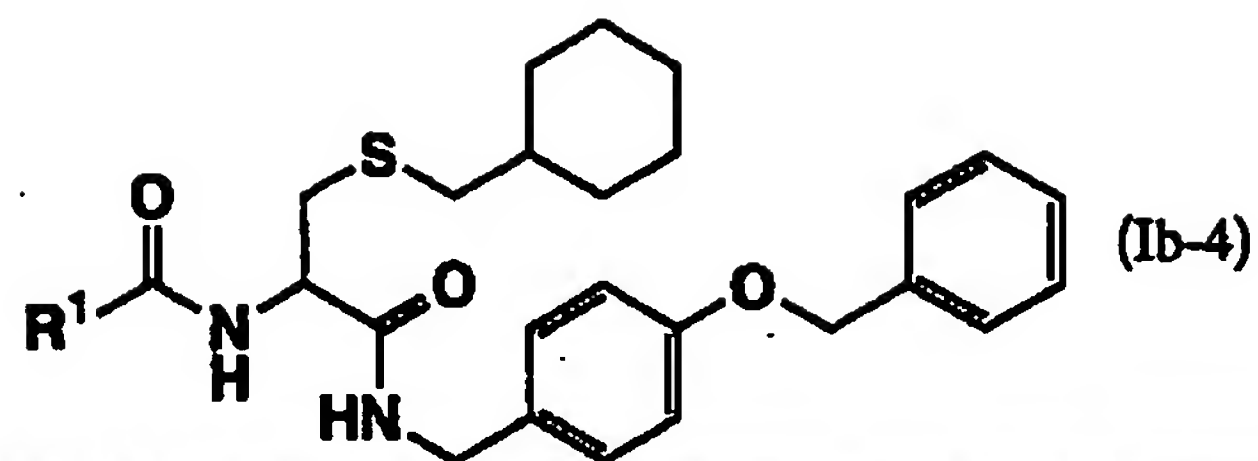
表 8



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



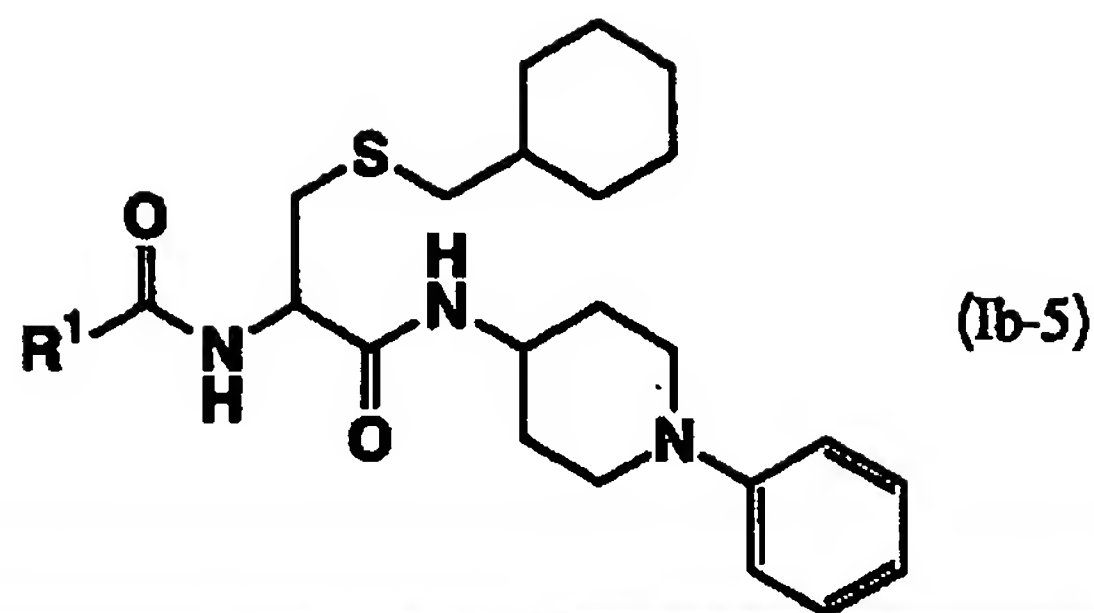
表 9



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



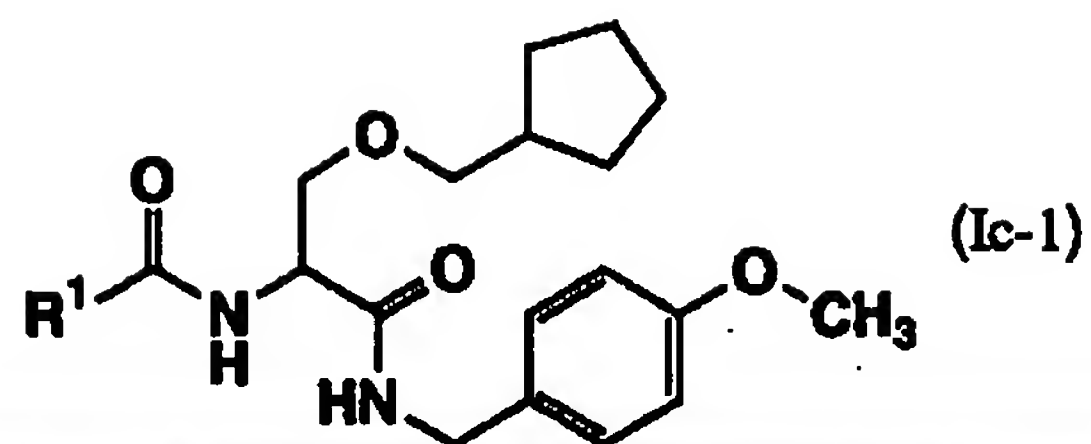
表 10



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



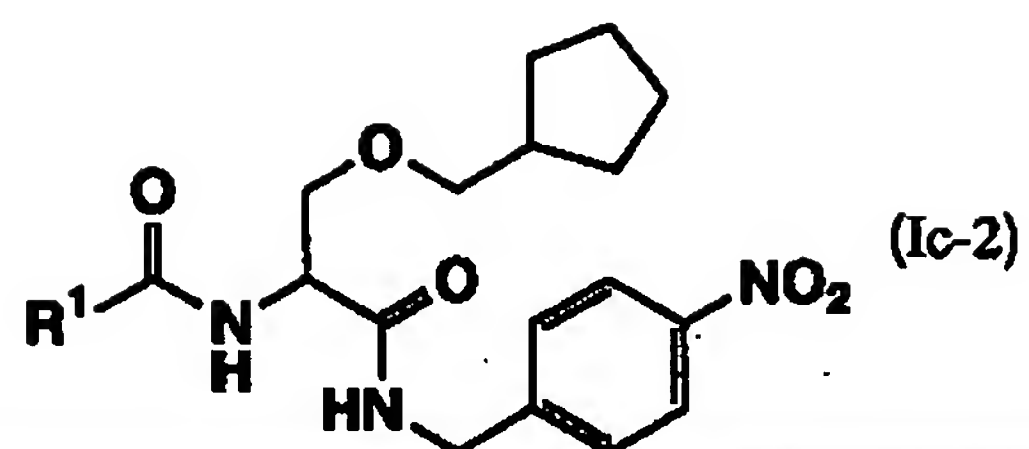
表 1 1



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



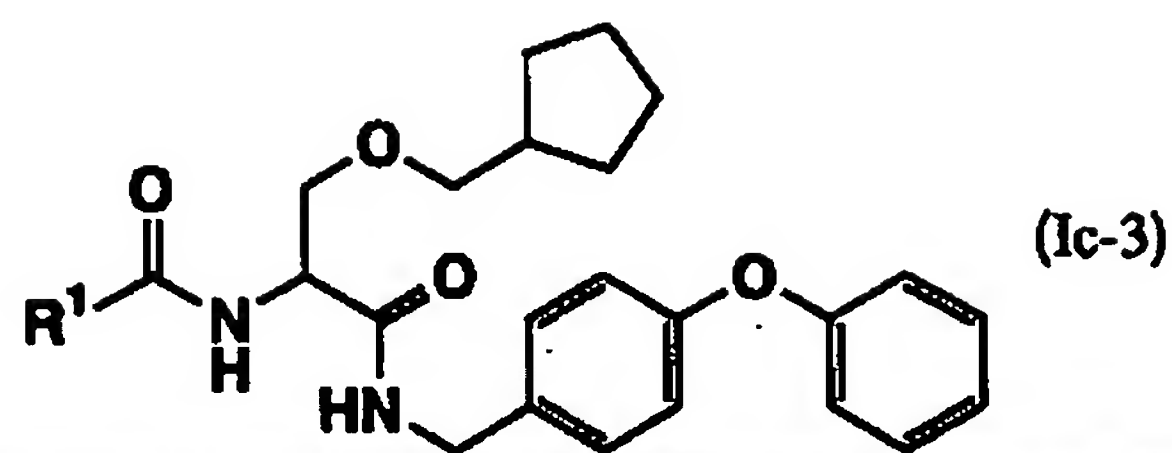
表 1 2



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



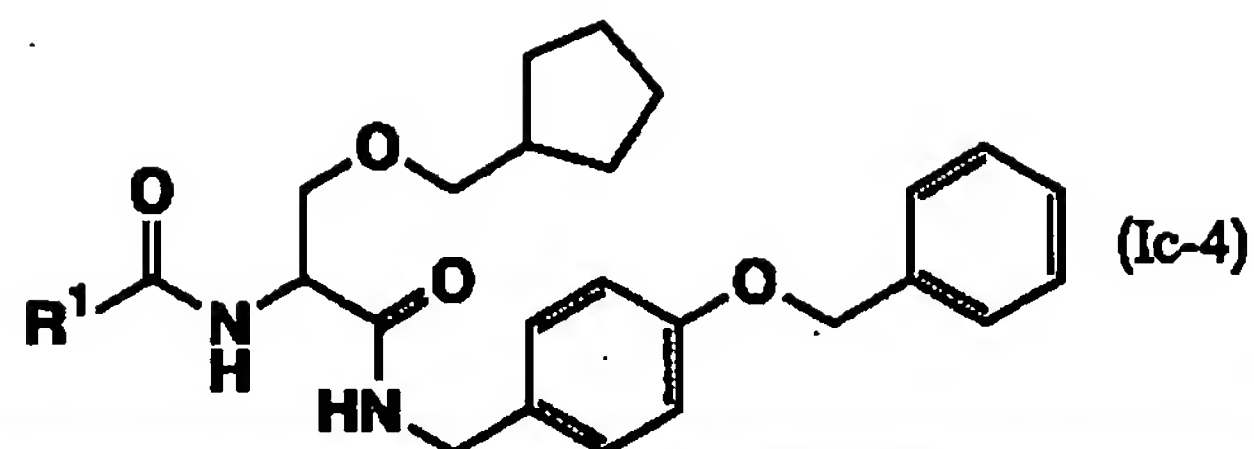
表 1 3



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



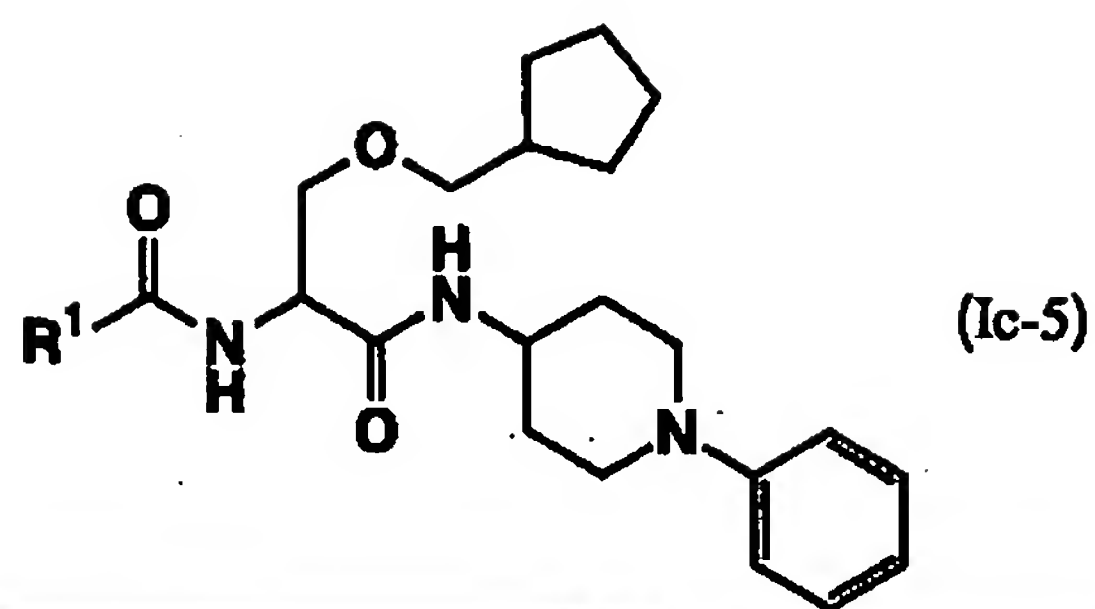
表 14



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



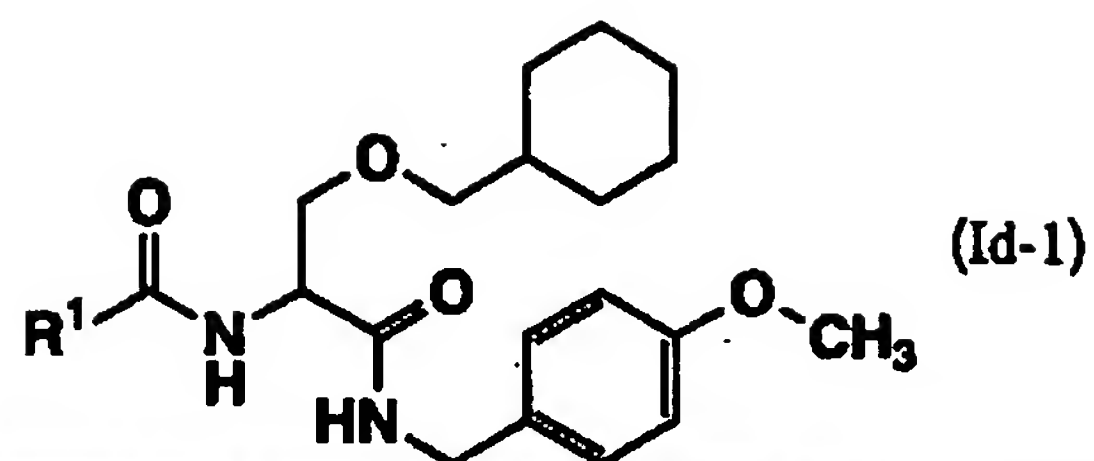
表 1 5



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



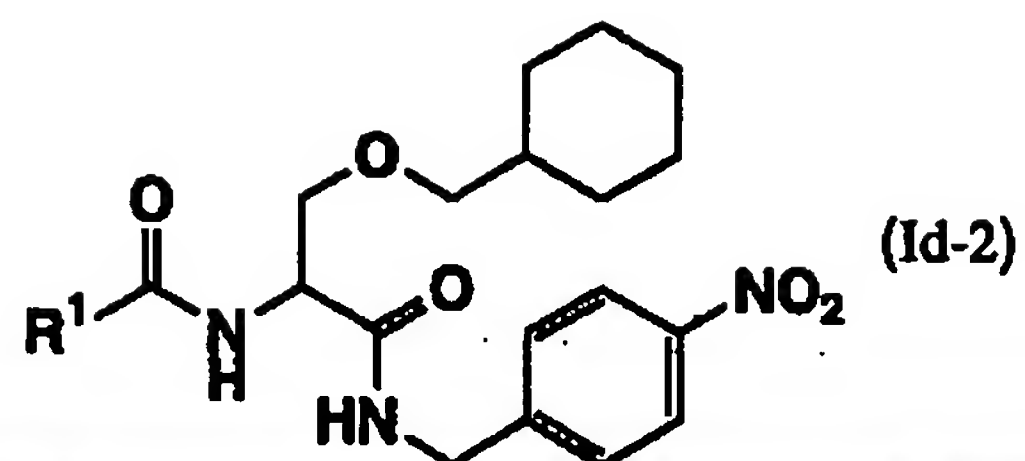
表 1 6



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



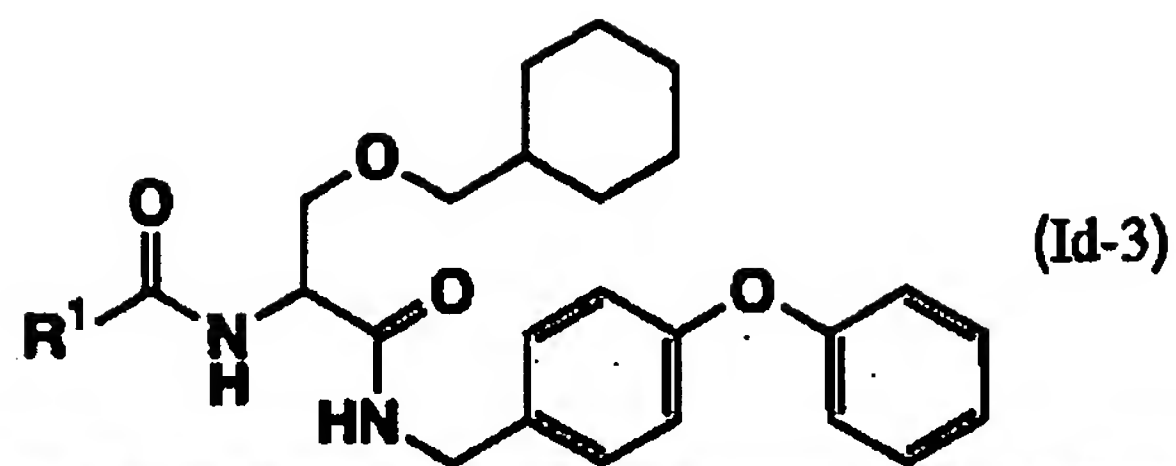
表 1 7



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



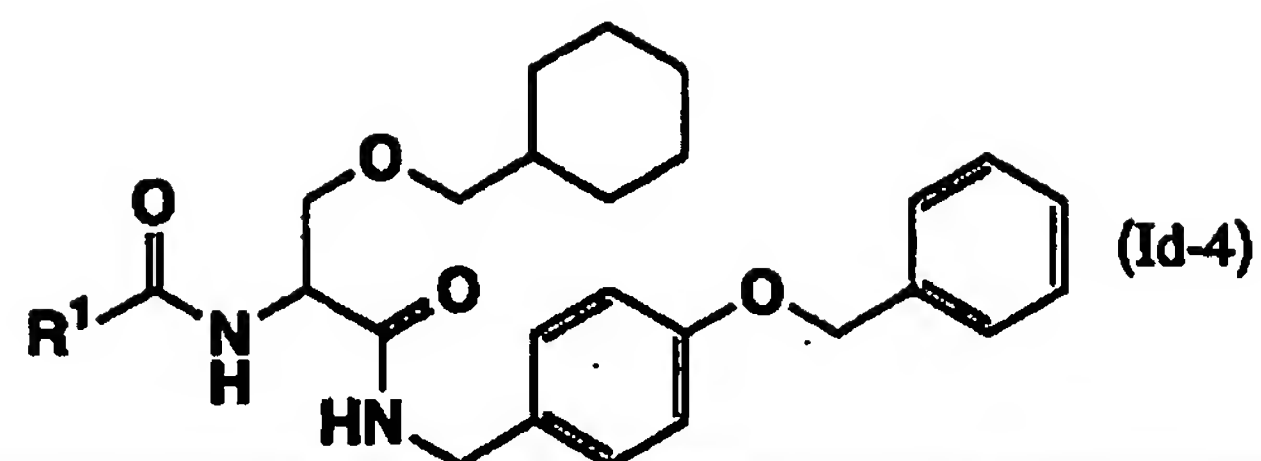
表 18



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



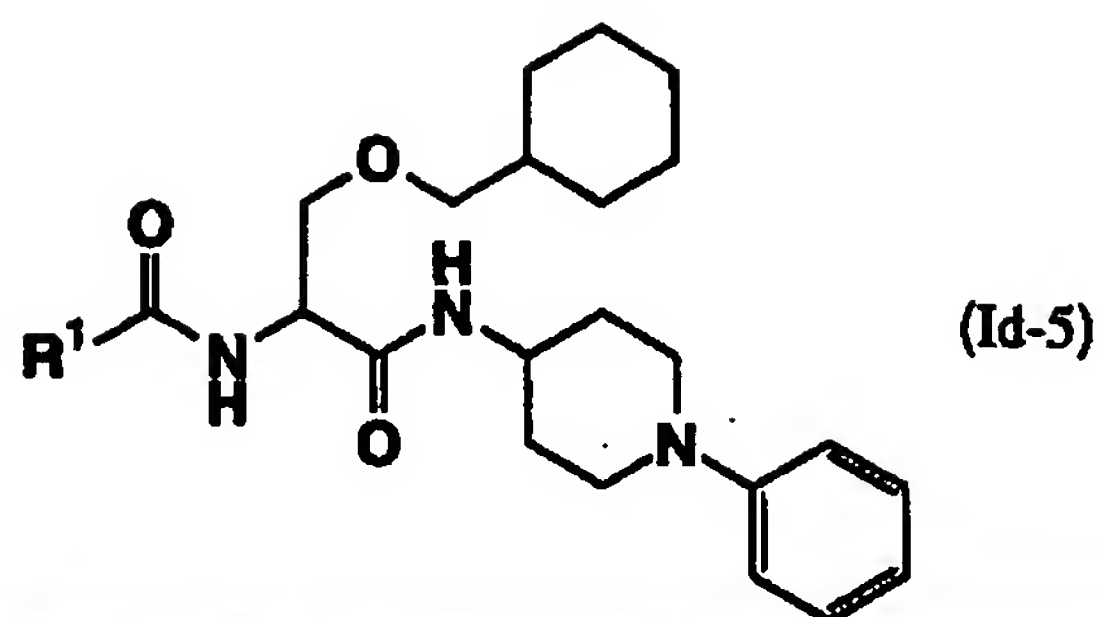
表 1 9



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



**表 20**



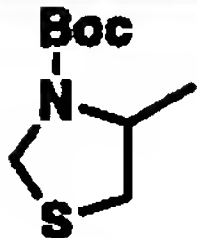
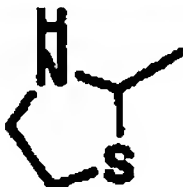

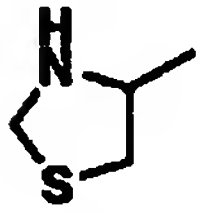
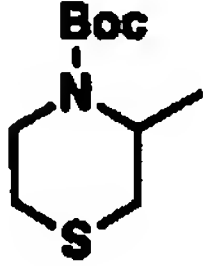
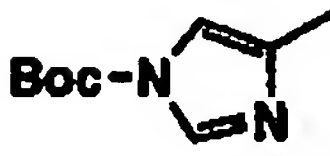
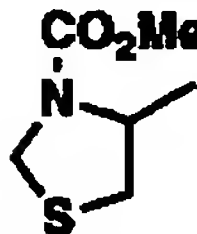
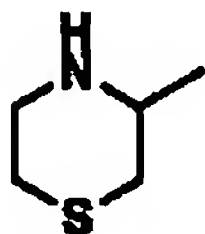
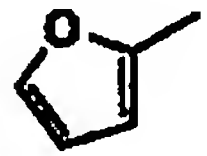
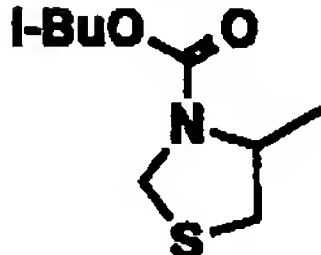
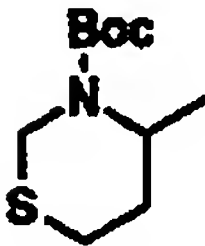
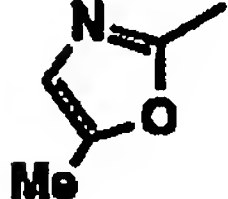
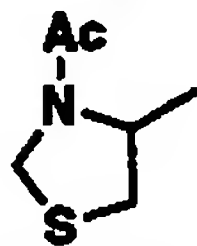
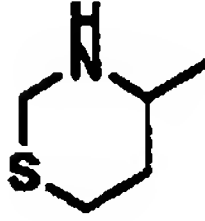
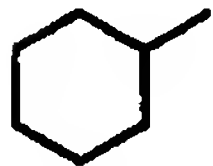
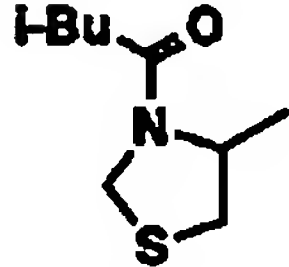
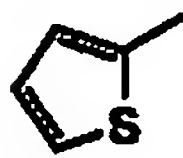
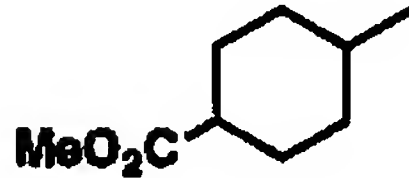
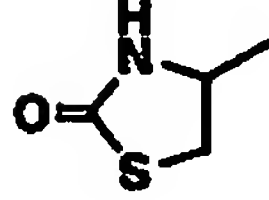
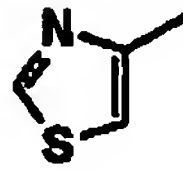
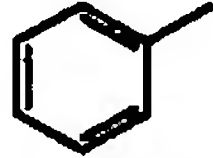

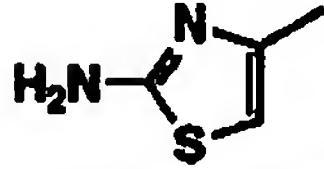
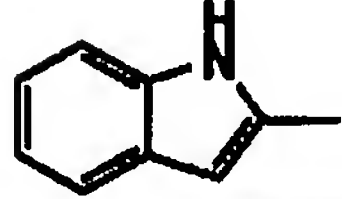
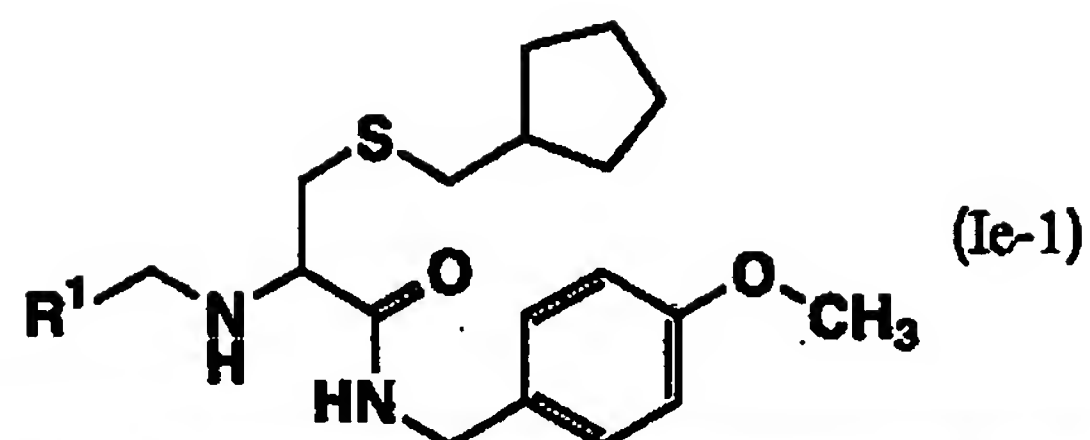
No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



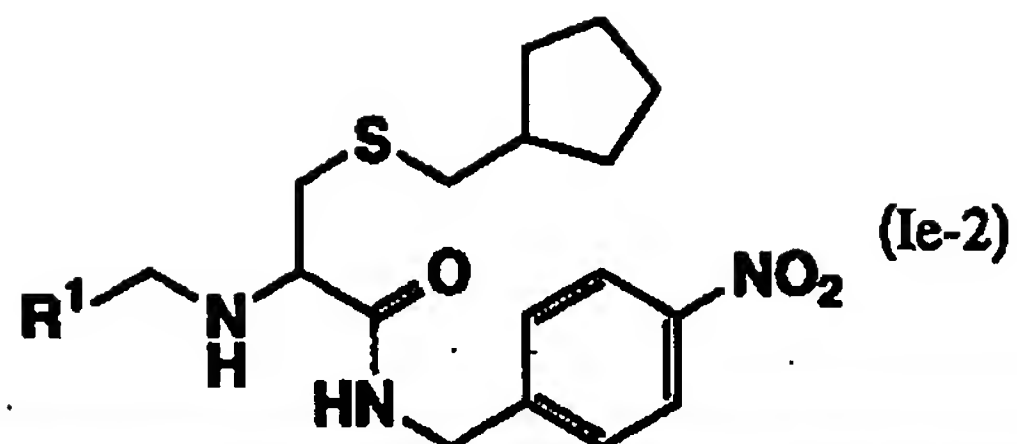
表 2 1



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



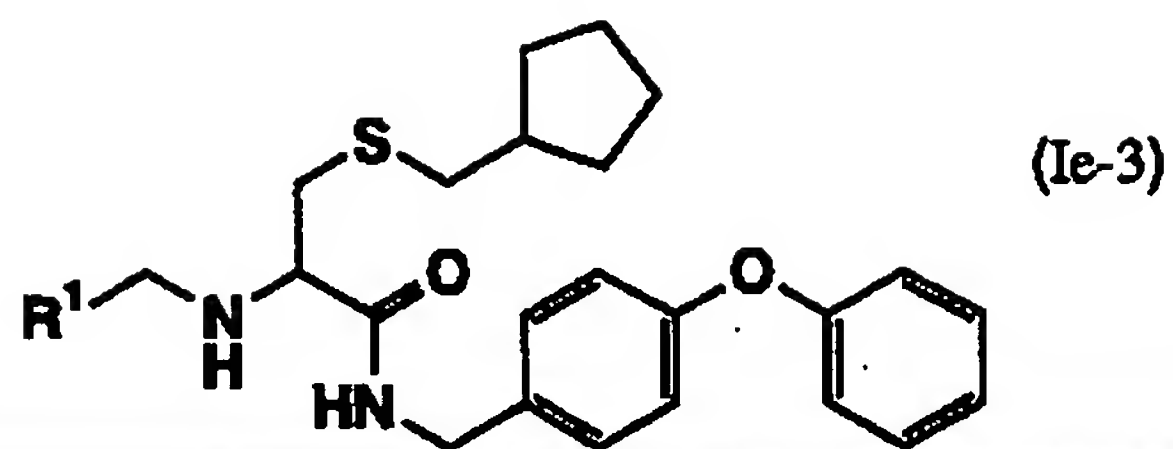
表 2 2



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



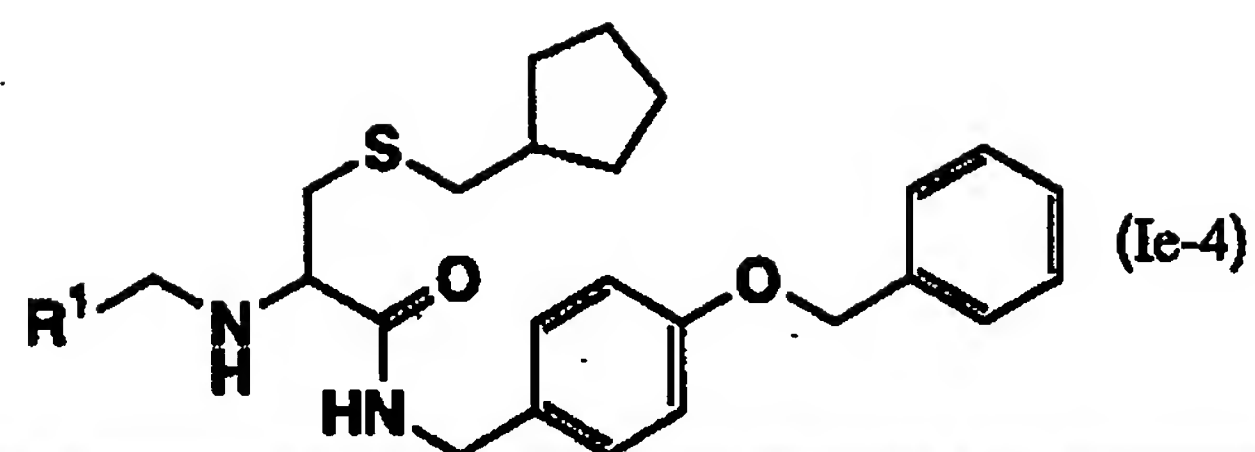
表 2 3



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



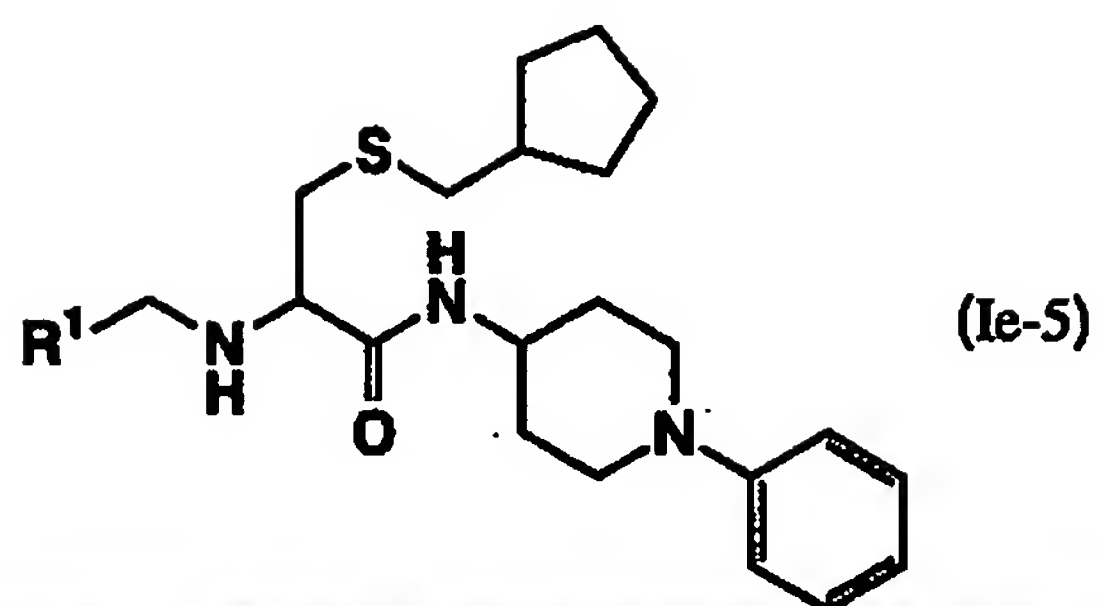
表 2 4



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



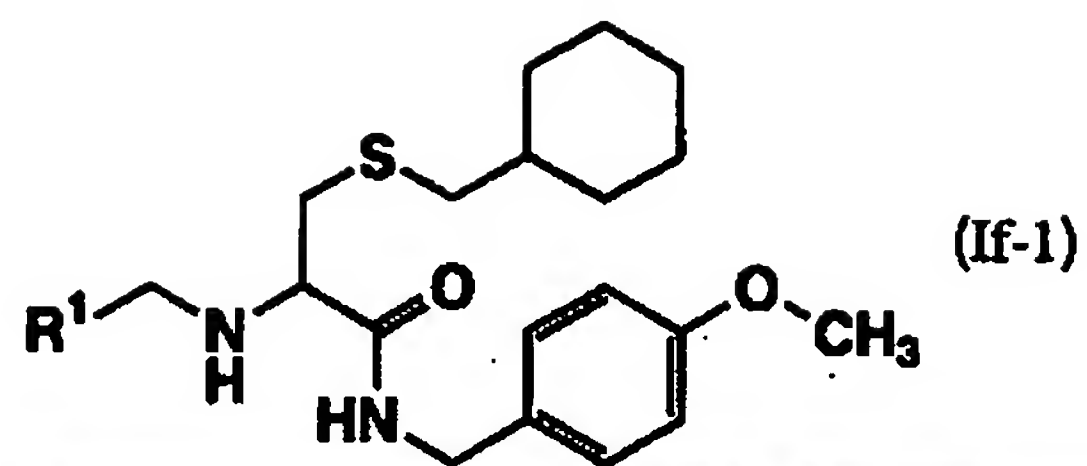
表 2 5



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



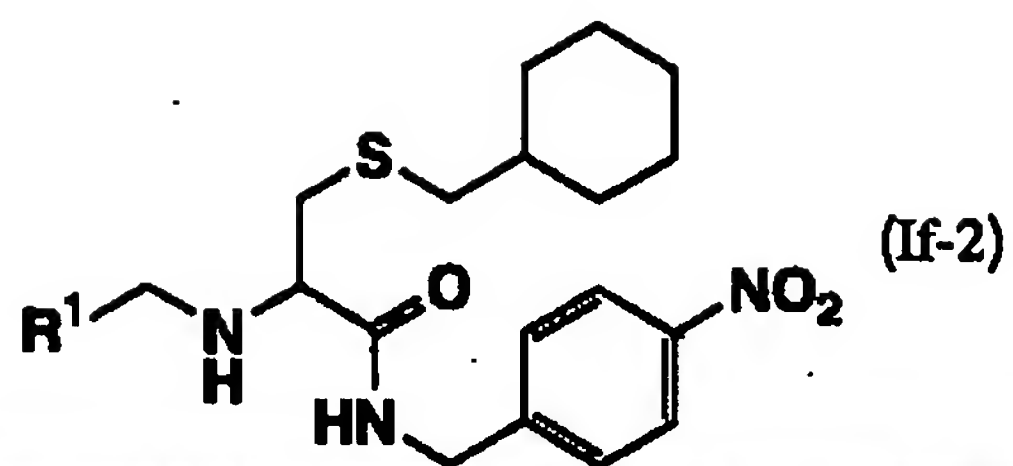
表 2 6



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



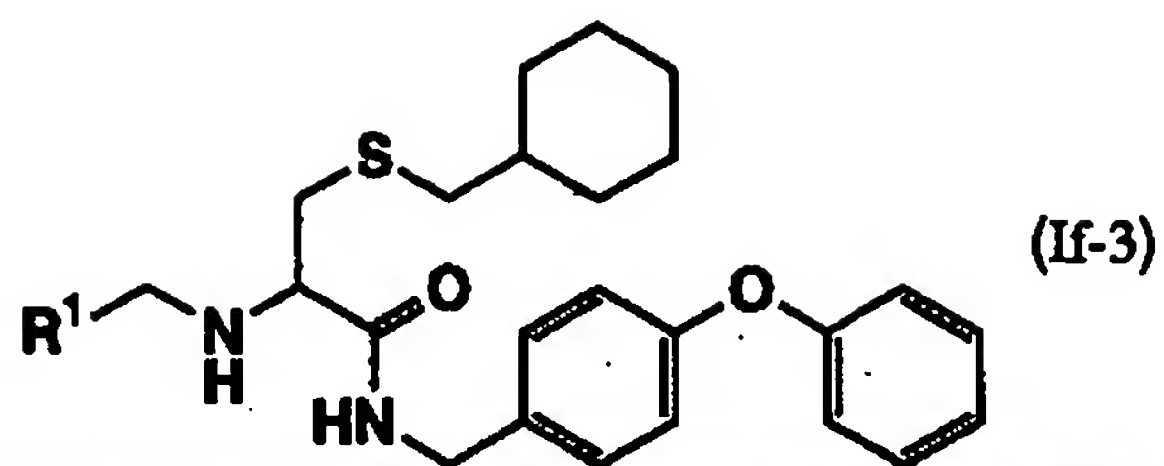
表 2 7



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



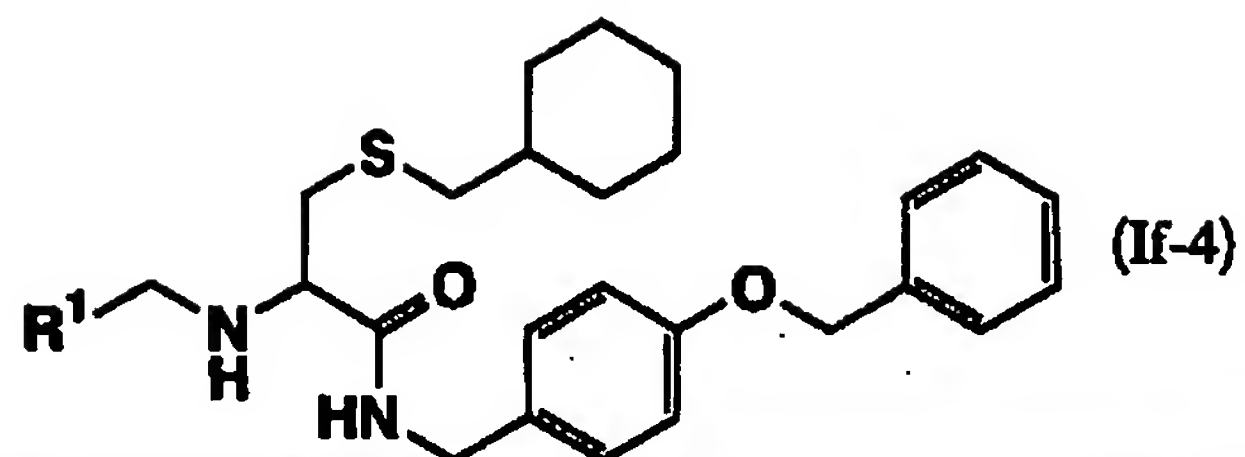
表 2 8



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



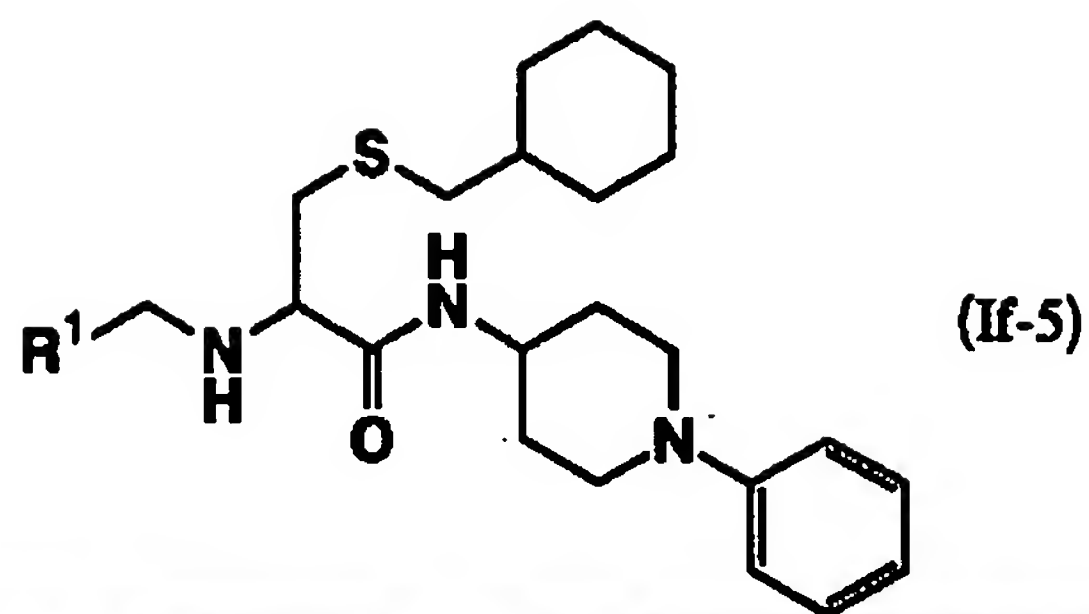
表 2 9



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



表 3 0



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



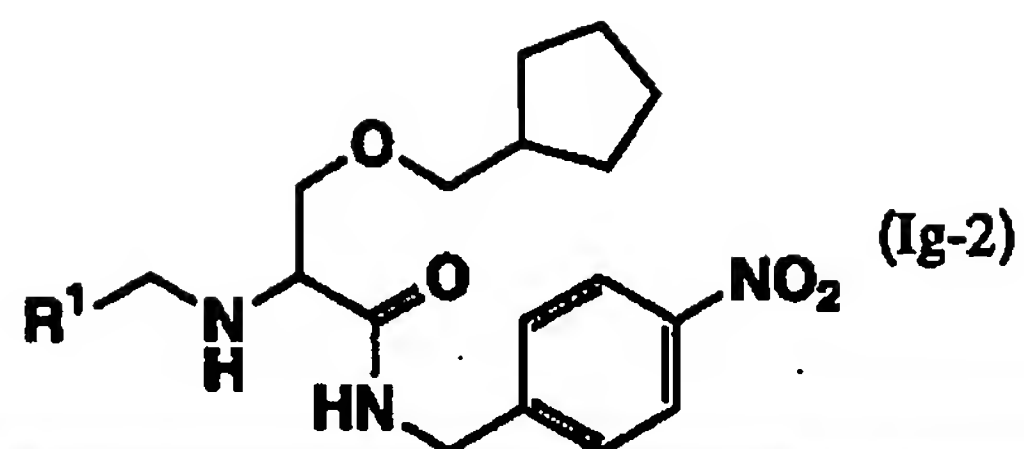
表 3 1



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



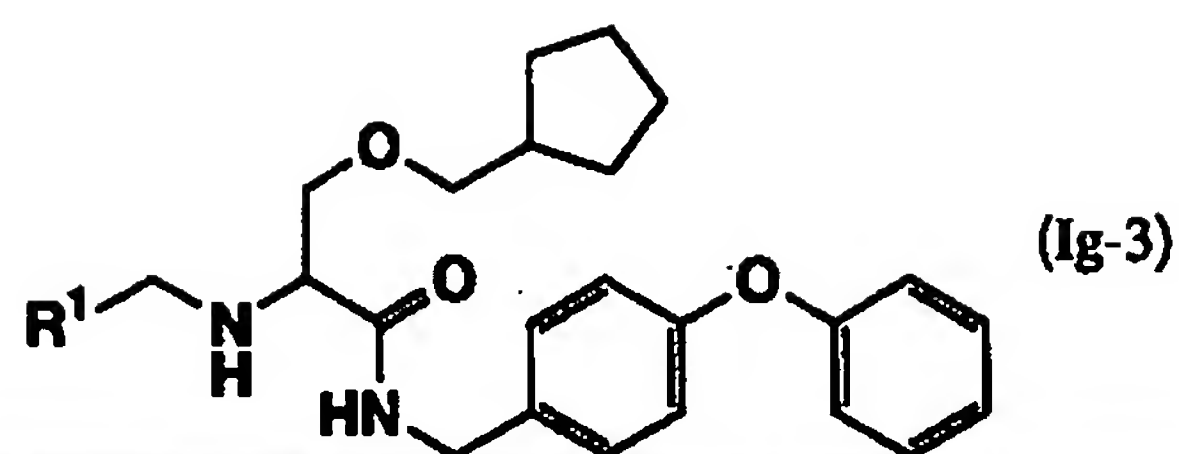
表 3 2



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



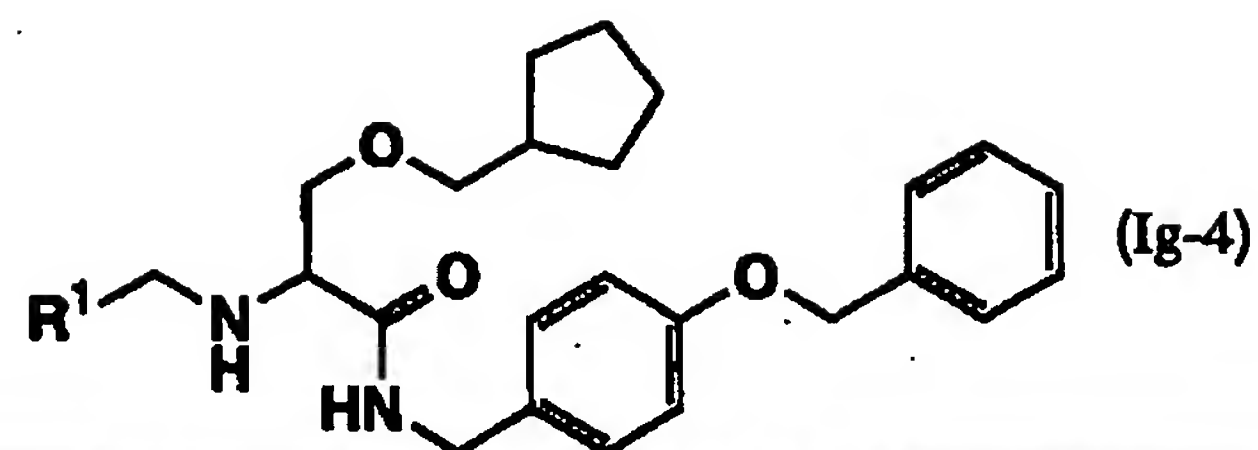
表 3 3



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



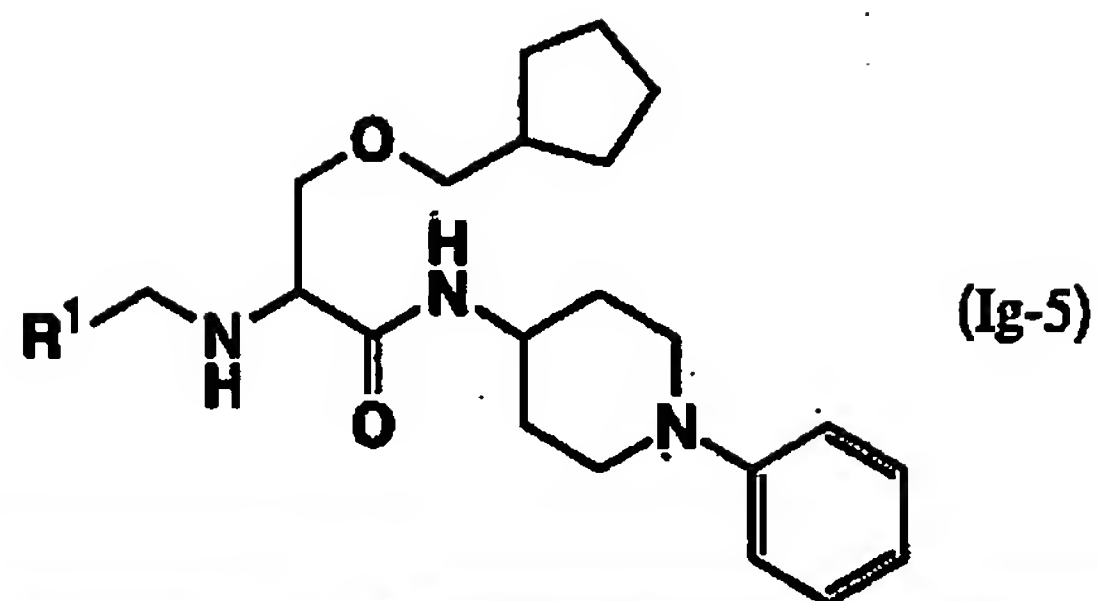
表 3 4



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



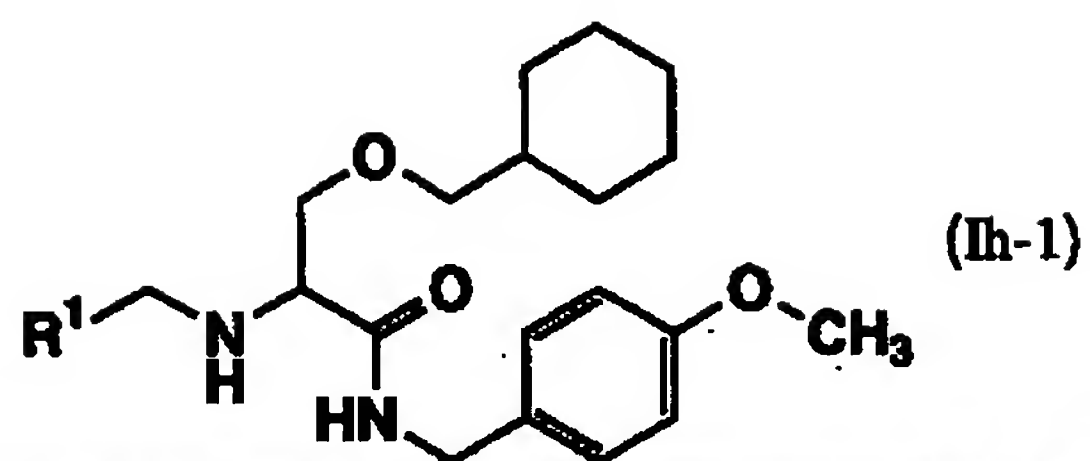
表 3 5



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



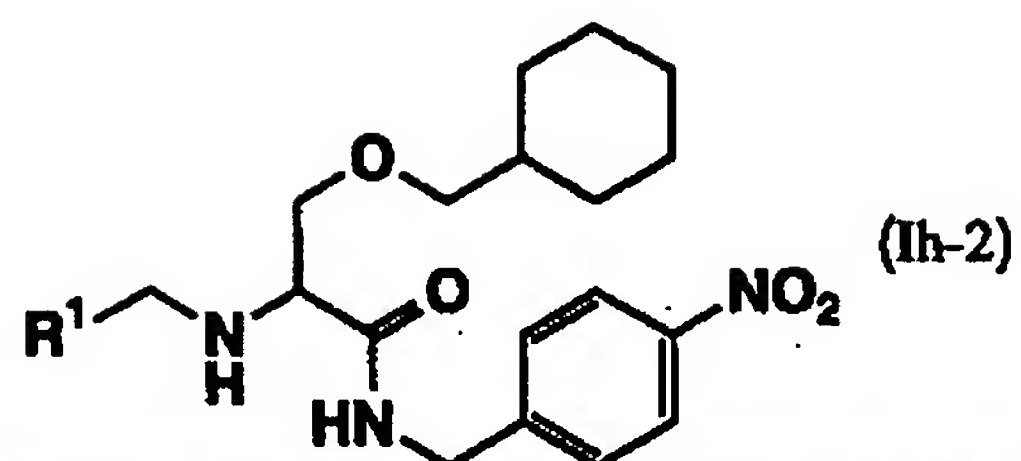
表 3 6



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



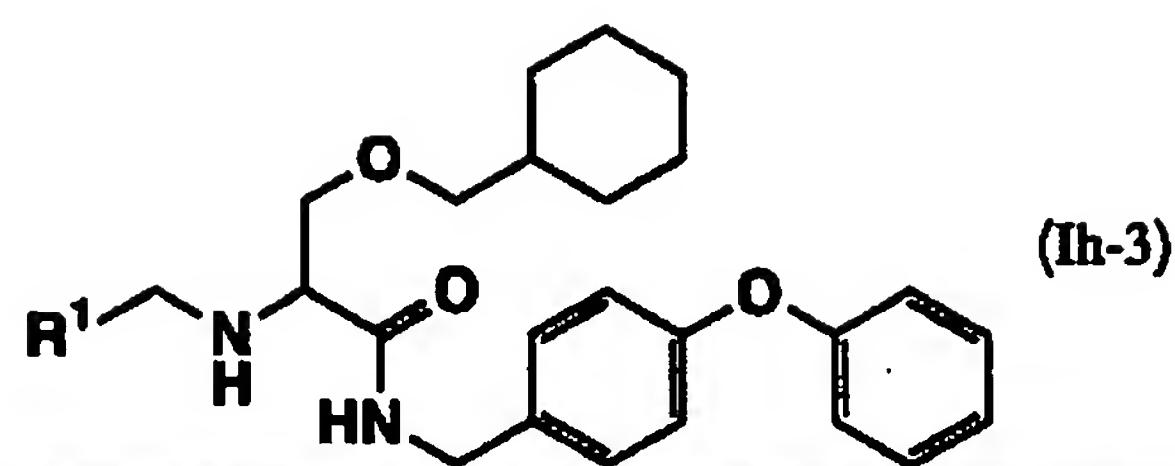
表 3 7



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



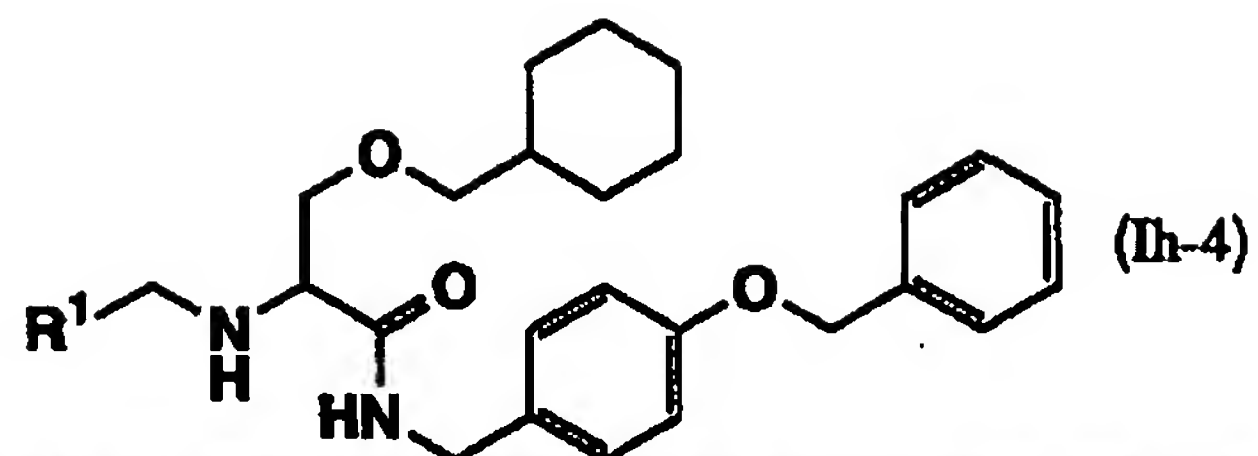
表 3 8



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



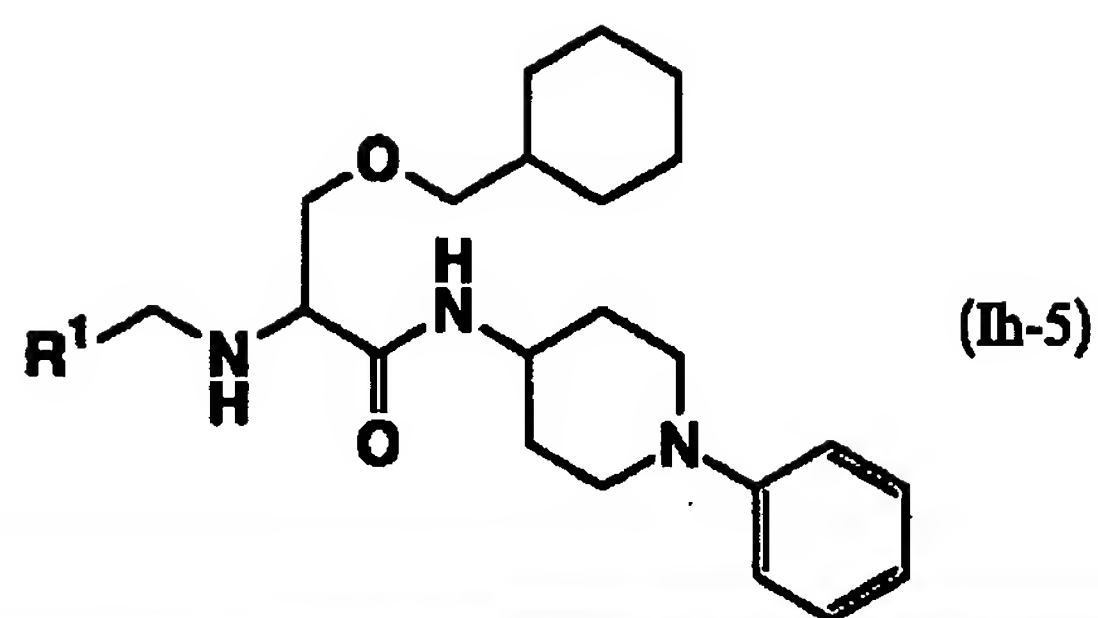
表 3 9



No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



表 4 0



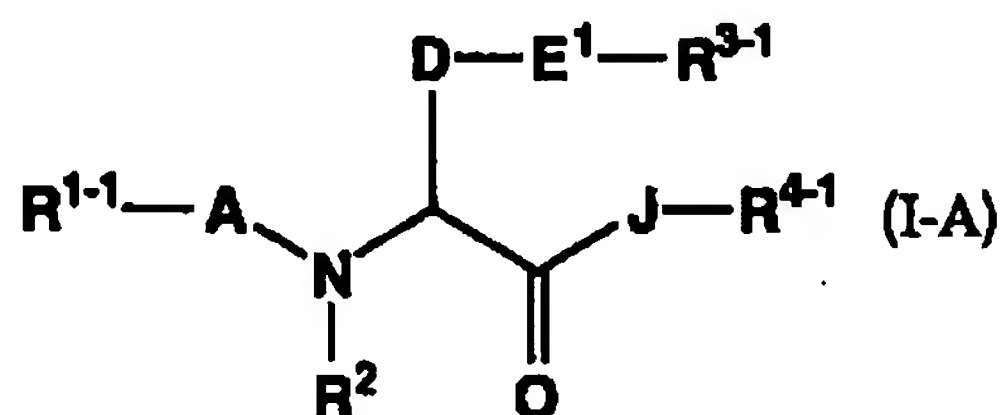
No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>	No.	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



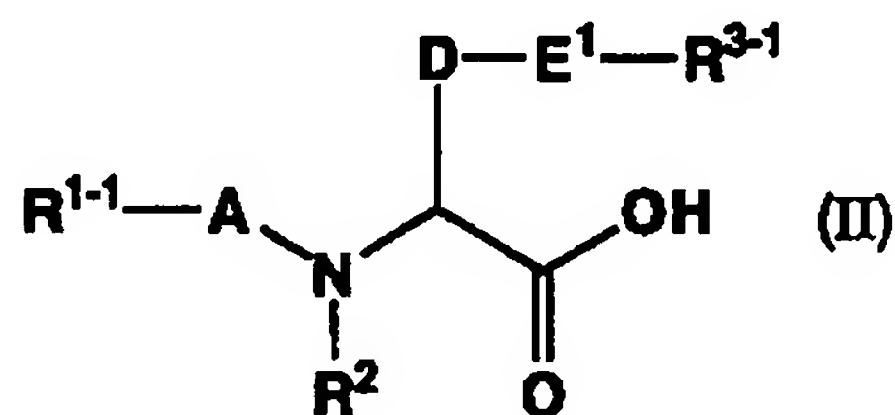
## [本発明化合物の製造方法]

(a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが-COO-基、-OCO-基、-CONR<sup>8</sup>-基、-NR<sup>9</sup>CO-基、-O-基、-S-基、または-CO-基である化合物、すなわち一般式 (I-A)

5



(式中、R<sup>1-1</sup>はR<sup>1</sup>と同じ意味を表わすが、R<sup>1-1</sup>によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、R<sup>3-1</sup>は  
 10 R<sup>3</sup>と同じ意味を表わすが、R<sup>3-1</sup>によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、R<sup>4-1</sup>はR<sup>4</sup>と同じ意味を表わすが、R<sup>4-1</sup>によって表わされる基に含まれる-COOH基、水酸基またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、E<sup>1</sup>は-COO-基、-OCO-基、-CONR<sup>8</sup>-基、-NR<sup>9</sup>CO-基、-O-基、-S-基、  
 15 または-CO-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (II)



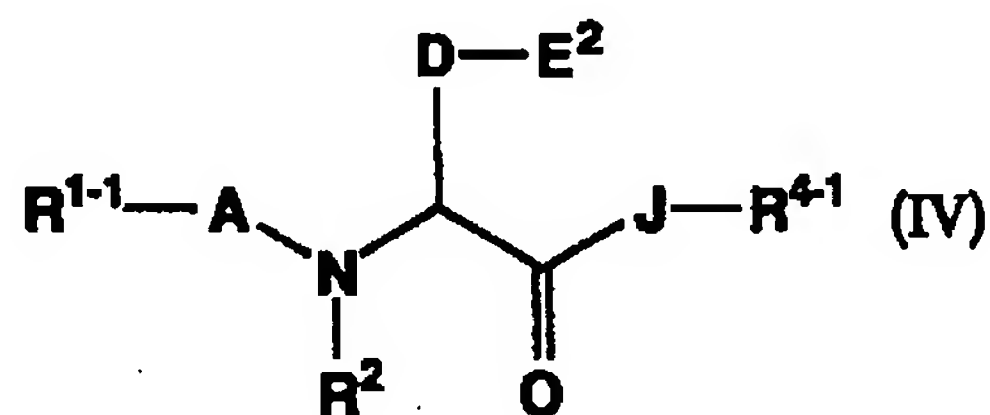
20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)





(式中、 $J^2$ は $-\text{OH}$ 基、 $-\text{NHR}^{1.6}$ 基、または $\text{NH}$ 基を有するヘテロ環基(このヘテロ環基は前記の $R^4$ と $R^{1.6}$ が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環と同じ意味を表わす。))を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより製造することができるか、または  
10 一般式 (IV)



(式中、 $E^2$ は $-\text{COOH}$ 基、 $-\text{NHR}^9$ 基、または $-\text{OH}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、  
15 一般式 (V)



20 (式中、 $E^3$ は $-\text{OH}$ 基、 $-\text{NHR}^8$ 基、または $-\text{COOH}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより製造することができる。

前記アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- 25 (2) 混合酸無水物を用いる方法、



(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド等）と−20℃〜還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N−メチルモルホリン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0〜40℃で反応させることにより行なわれる。
- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N−メチルモルホリン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、−20〜40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、相当するアミンと0〜40℃で反応させることにより行なわれる。
- (3) 縮合剤（1, 3−ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1−エチル−3−[3−（ジメチルアミノ）プロピル]カルボジイミド（EDC）、2−クロロ−1−メチルピリジニウムヨウ素、1, 1′−カルボニルジイミダゾール（CDI）等）を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を用いるか、または用いなくて、縮合剤を用い、1−ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）を用いるか用いなくて、0〜40℃で反応させることにより行



なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

また、前記エステル化反応は公知であり、例えば

- 5 (1) 酸ハライドを用いる方法、  
(2) 混合酸無水物を用いる方法、  
(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等)  
10 中または無溶媒で、酸ハライド (オキザリルクロリド、チオニルクロリド等) と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等) の存在下、アルコールと有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、  
15  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、  
20  $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、相当するアルコールと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行  
25 なわれる。

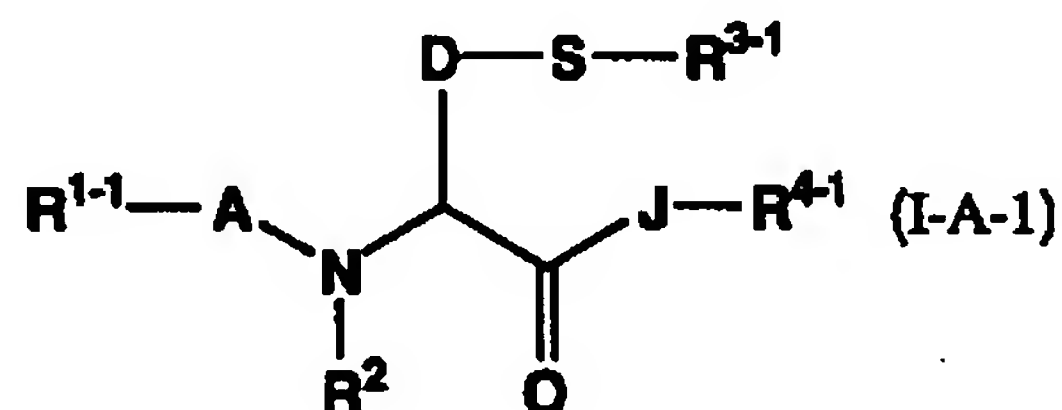
(3) 縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1, 1'-カルボニルジイミダ



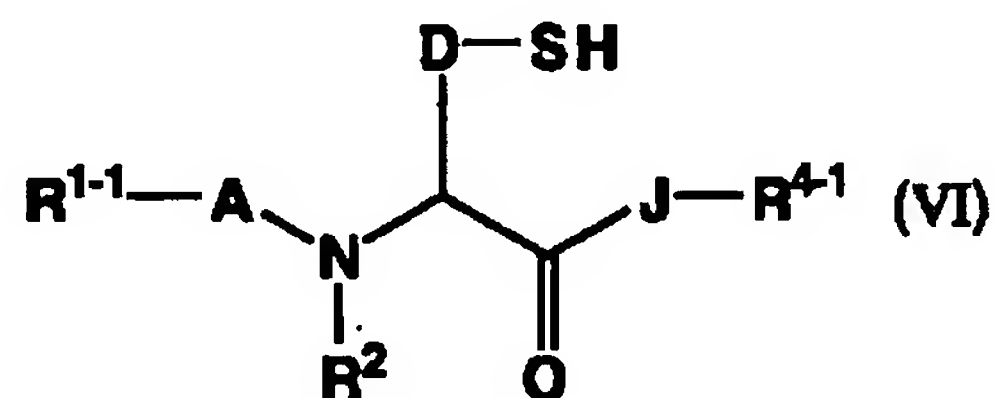
- ゾール (CDI) 等) を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) を用いるか、または用いないで、縮合剤を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0 ~ 40℃で反応させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

- 10 また、一般式 (I-A) で示される化合物のうち、Eが-S-基で示される化合物、すなわち一般式 (I-A-1)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VI)



- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VII)



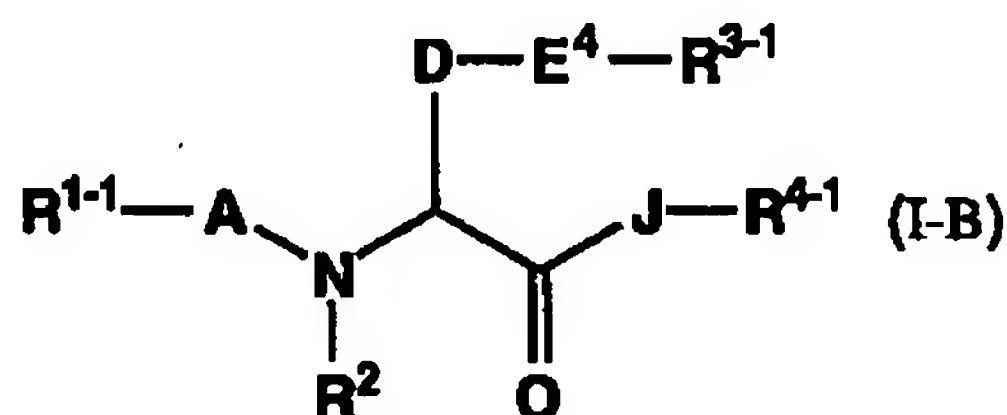


(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより製造することもできる。

- 5 一般式 (VI) で示される化合物と一般式 (VII) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、アセトン等) 中、塩基 (炭酸カリウム等) 存在下、0 ~ 40℃で反応させることにより行なわれる。

(b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基である化合物、すなわち一般式 (I-B)

10



- (式中、E<sup>4</sup>は-SO-基、または-SO<sub>2</sub>-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式 (I-A) で示される化合物のうち、E<sup>1</sup>が-S-基である化合物を酸化反応に付すことにより、製造することができる。
- 15

前記酸化反応は公知であり、スルフィド基をスルホキシド基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、*t*-ブチルアルコール等) 中、1当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸 (m-クロロ過安息香酸、過酢酸等) 等) の存在下、数分間、-78 ~ 0℃の温度で反応させることにより行なわれる。

20

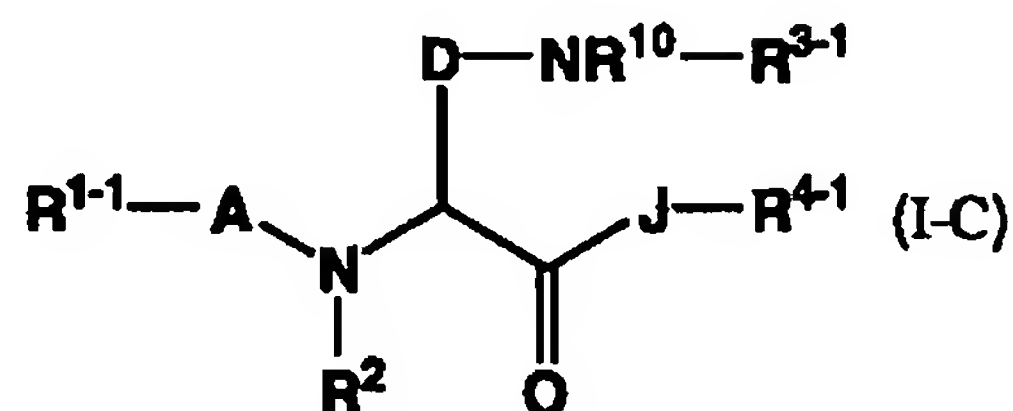
また、スルフィド基をスルホン基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、*t*-ブチルアルコール等) 中で、過剰の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリ

25

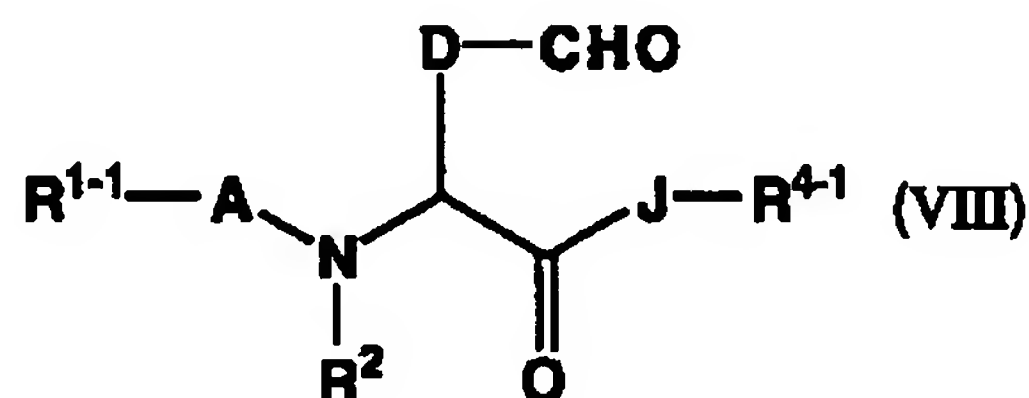


ウム、過ホウ素酸ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過酸（m-クロロ過安息香酸、過酢酸等）等の存在下、数時間、 $-78 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させることにより行なわれる。

- (c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが $-\text{NR}^{10}-$ 基である化合物、  
5 すなわち一般式 (I-C)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
10 一般式 (VIII)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
15 一般式 (IX)



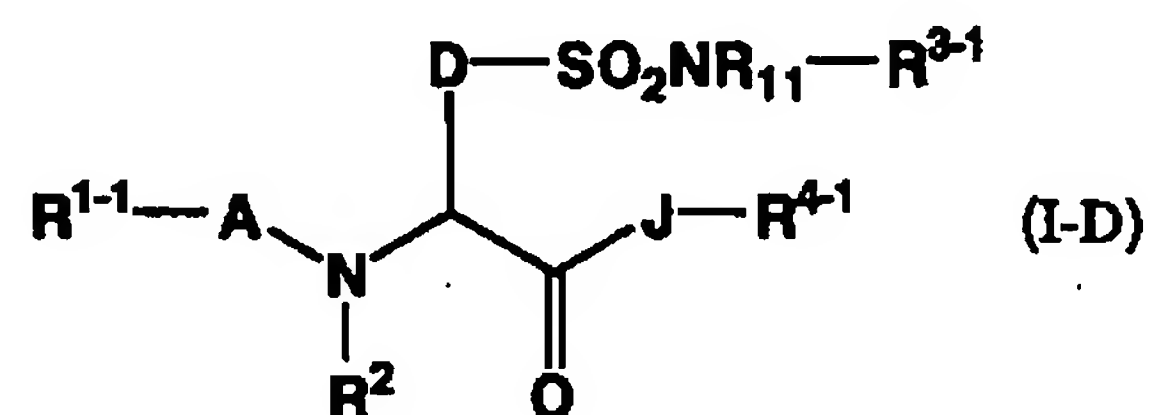
- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応  
20 させることにより製造することができる。

一般式 (VIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、一般式 (IV) で示される化合物を有機溶媒（メタノール、

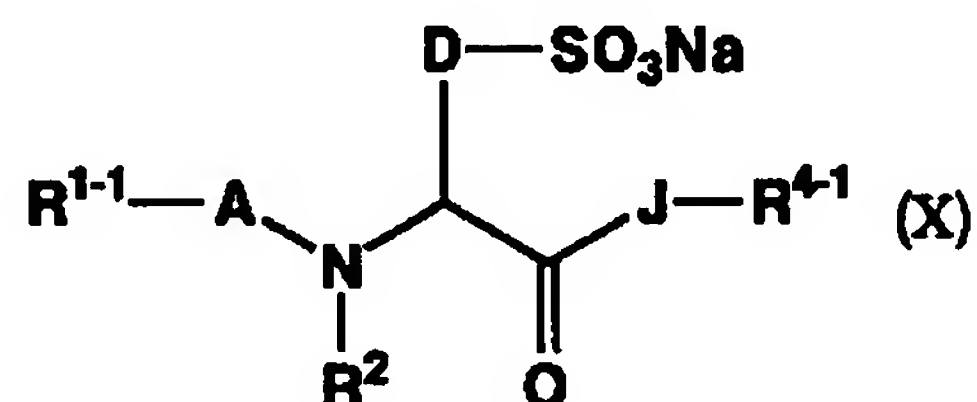


エタノール等) 中、還元剤 (水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)、または必要に応じて pH 調節剤 (酢酸等) を用いて、0 ~ 40℃ の温度で一般式 (V) で示される化合物と反応させることにより行なうことができる。

- 5 (d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が  $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}-\text{R}^{31}$  基である化合物、すなわち一般式 (I-D)



- 10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (X)



- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XI)



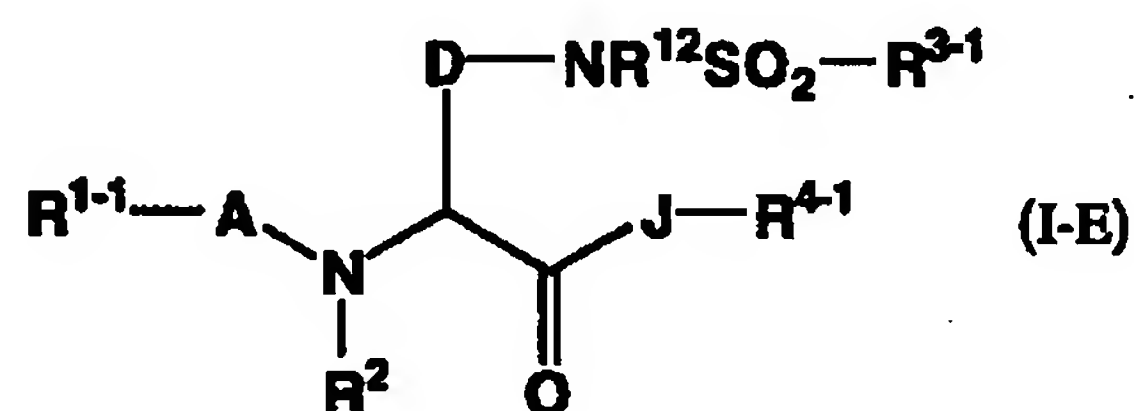
- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応は

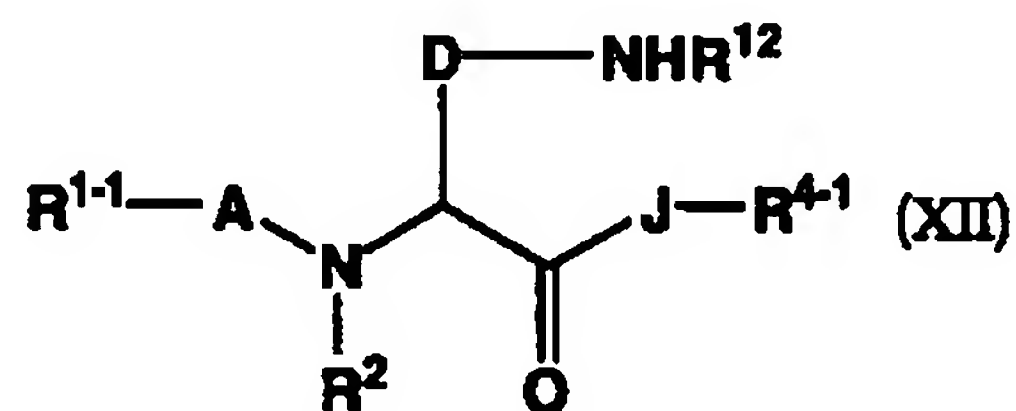


公知であり、例えば、一般式 (X) で示される化合物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、塩基（トリフェニルホスフィン等）および酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド、スルフリルクロリド等）と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、ついで、  
 5 三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、一般式 (XI) で示される化合物と有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で反応させることにより行なわれる。

(e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が  $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2-$  基である  
 10 化合物、すなわち一般式 (I-E)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
 15 一般式 (XII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
 20 一般式 (XIII)







一般式 (XV)



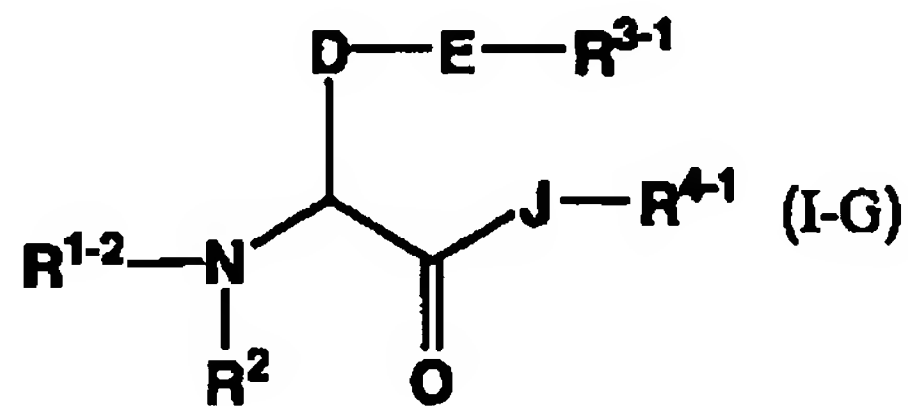
- 5 (式中、 $A^2$ は $-COOH$ 基または $-SO_3H$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応またはスルホンアミド化反応に付すことにより製造することができる。

- スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)  
 10 中または無溶媒で、酸ハライド (オキザリルクロリド、チオニルクロリド、五塩化リン、三塩化リン等) と $-20^\circ\text{C}$ ~還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アミンと不活性有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$   
 15 で反応させることにより行なわれる。

また、アミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

(g) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $A$ が単結合を表わし、 $R^1$ がフェニル基、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)

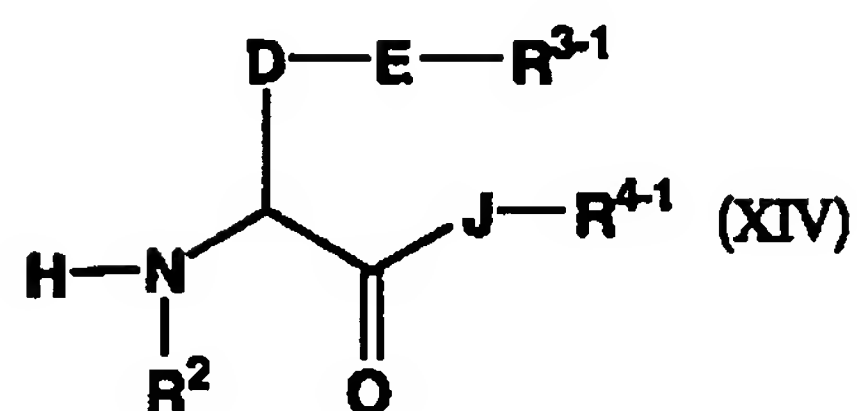
20



- ( $R^{1-2}$ はフェニル基、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキル基 (各環の置換基として、アミノ基が存在するとき、  
 25 保護が必要な場合には保護されているものとする) を表わし、その他の記号は



前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XIV)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XVI)

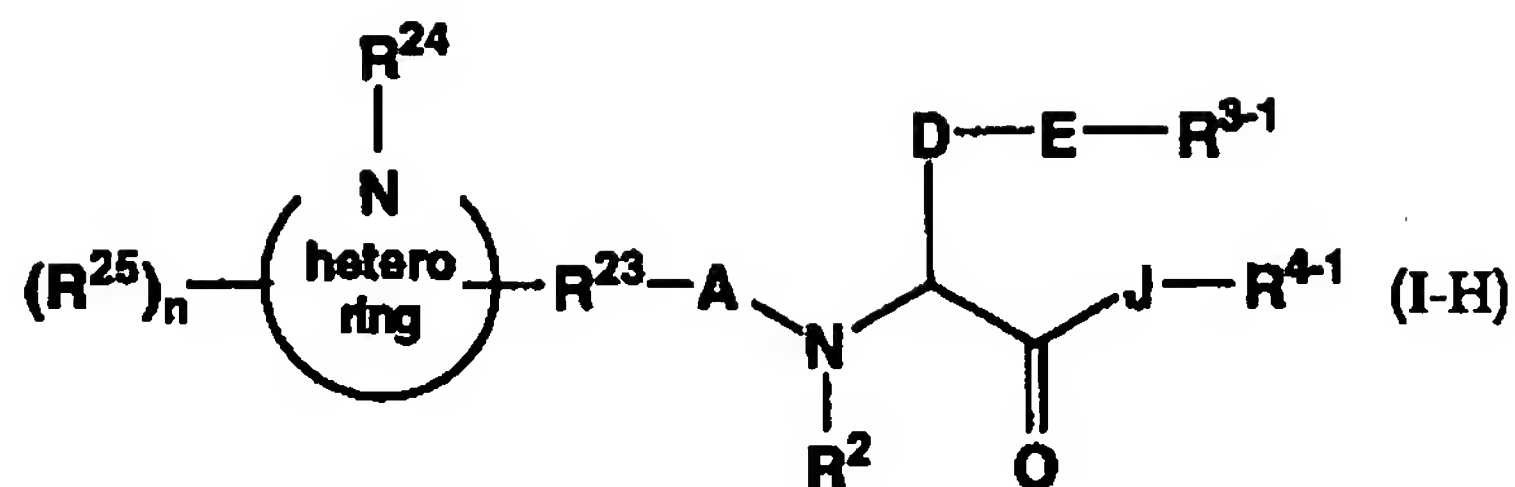


- 10 (式中、 $\text{R}^{1-3}$  はフェニル基、 $\text{C} 3 \sim 8$  シクロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、 $\text{C} 3 \sim 8$  シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された  $\text{C} 1 \sim 3$  アルキル基 (各環の置換基として、アミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする) を表わす。) を反応させることにより製造することができる。
- 15 この反応は、前記の一般式 (VIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

(h) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $\text{R}^1$  がヘテロ環基、ヘテロ環基で置換された  $\text{C} 1 \sim 4$  アルキル基を表わし、かつヘテロ環の置換基が  $\text{C} 2 \sim 5$  アルキル基または  $\text{C} 1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基である化合物、すなわち一般式

- 20 (I-H)





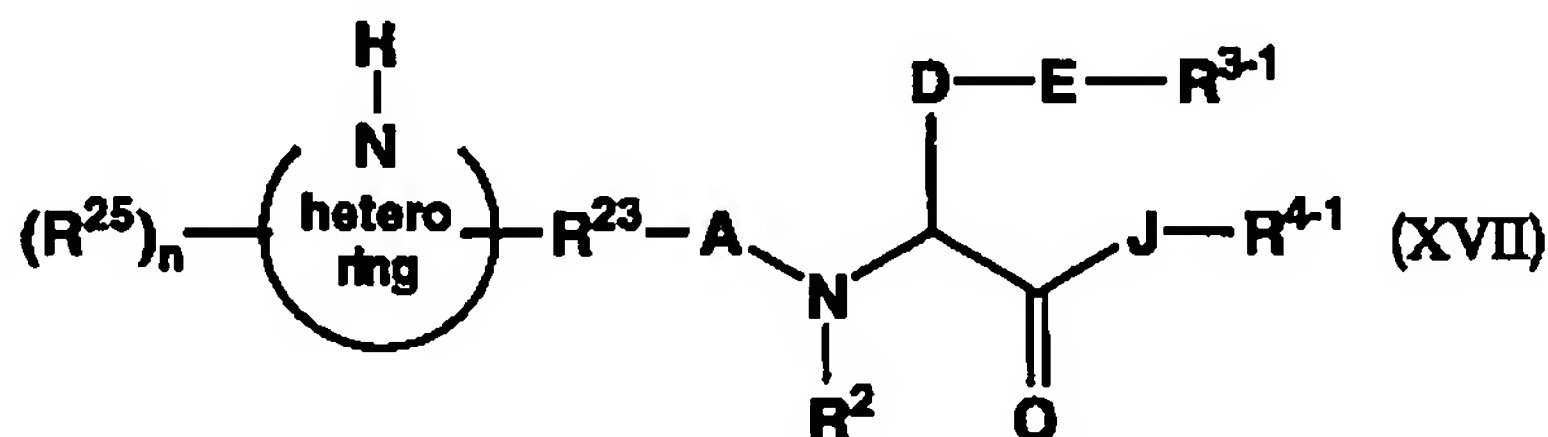
(式中、 $R^{23}$  は単結合または C 1 ~ 4 アルキレン基を表わし、 $R^{24}$  は C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基または C 2 ~ 5 アシル基を表わし、 $R^{25}$  は C 1 ~ 4 アルキル基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、 $-SR^5$  基、ハロゲン原子、ニトロ基または  $-NR^6R^7$  基を表わし、 $n$  は 0 ~ 2 を表わし、



10

は  $R^1$  基中のヘテロ環基と同じ意味を表わすが、少なくとも 1 個の窒素原子を含むヘテロ環基を意味する。また、 $R^{25}$  で示される置換基にアミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XVII)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XVIII)

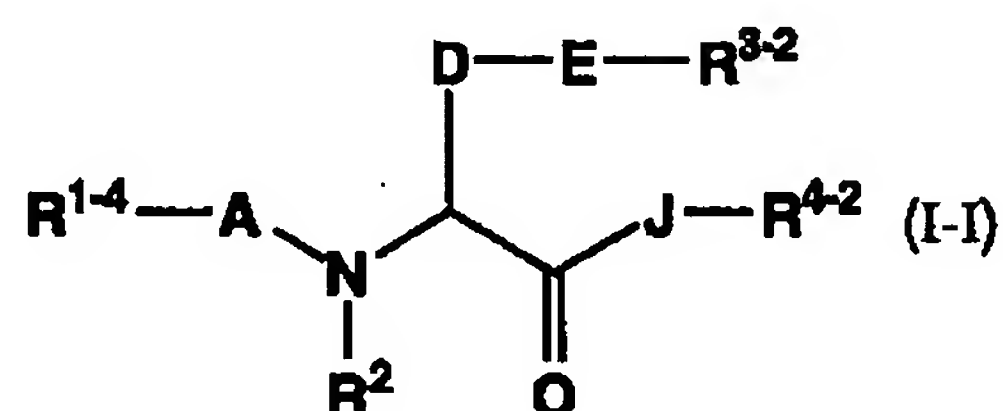




(式中、 $R^{24}$ は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応  
5 に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

(i) 一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I-I)



10

(式中、 $R^{1-4}$ 、 $R^{3-2}$ 、 $R^{4-2}$ はそれぞれ $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式 (I-A)、一般式 (I-A-1)、一般式  
15 (I-B)、一般式 (I-C)、一般式 (I-D)、一般式 (I-E)、一般式 (I-F)、一般式 (I-G) または一般式 (I-H) で示される化合物を、アルカリ加水分解における脱保護反応、酸条件下における脱保護反応および／または加水素分解反応に付すことにより製造することができる。

アルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて  $0 \sim 40^\circ\text{C}$  の温度で行なわれる。  
20

酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中または無溶媒で、  
25



有機酸（トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、または無機酸（塩酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0～90℃の温度で行なわれる。

加水素分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等）中、  
5 水素雰囲気下、触媒（パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒、白金黒、ニッケル、ラネーニッケル等）を用いて、常圧または加圧下、0～80℃で反応させることにより行なわれる。

当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシ基、水酸基の保護  
10 基としては $t$ -ブチル基、ベンジル基等が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。アミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離  
15 できる基であれば特に限定されない。またこれらの保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV)、一般式 (V)、一般式 (VI)、一般式 (VII)、一般式 (VIII)、一般式 (IX)、一般式 (X)、一般式 (XI)、一般式 (XII)、一般式 (XIII)、一般式 (XIV)、一般式 (XV)、一般式 (XVI)、  
20 一般式 (XVII)、一般式 (XVIII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、または公知の公知の方法、または実施例に記載した方法により製造することができるが、特にこれらに限定されるものではない。

例えば、一般式 (X) で示される化合物は、*Liebigs Ann. Chem.*, 776-783, 1979 記載の方法により、製造することができる。

25 例えば、一般式 (XII) で示される化合物は、*J. Org. Chem.*, Vol. 44, No. 10, 1979 記載の方法により、製造することができる。

例えば、一般式 (XIV) で示される化合物のうち、E が  $-O-$  基、 $-S-$  基、 $-SO-$  基、 $-SO_2-$  基である化合物、すなわち一般式 (XIV') で示される

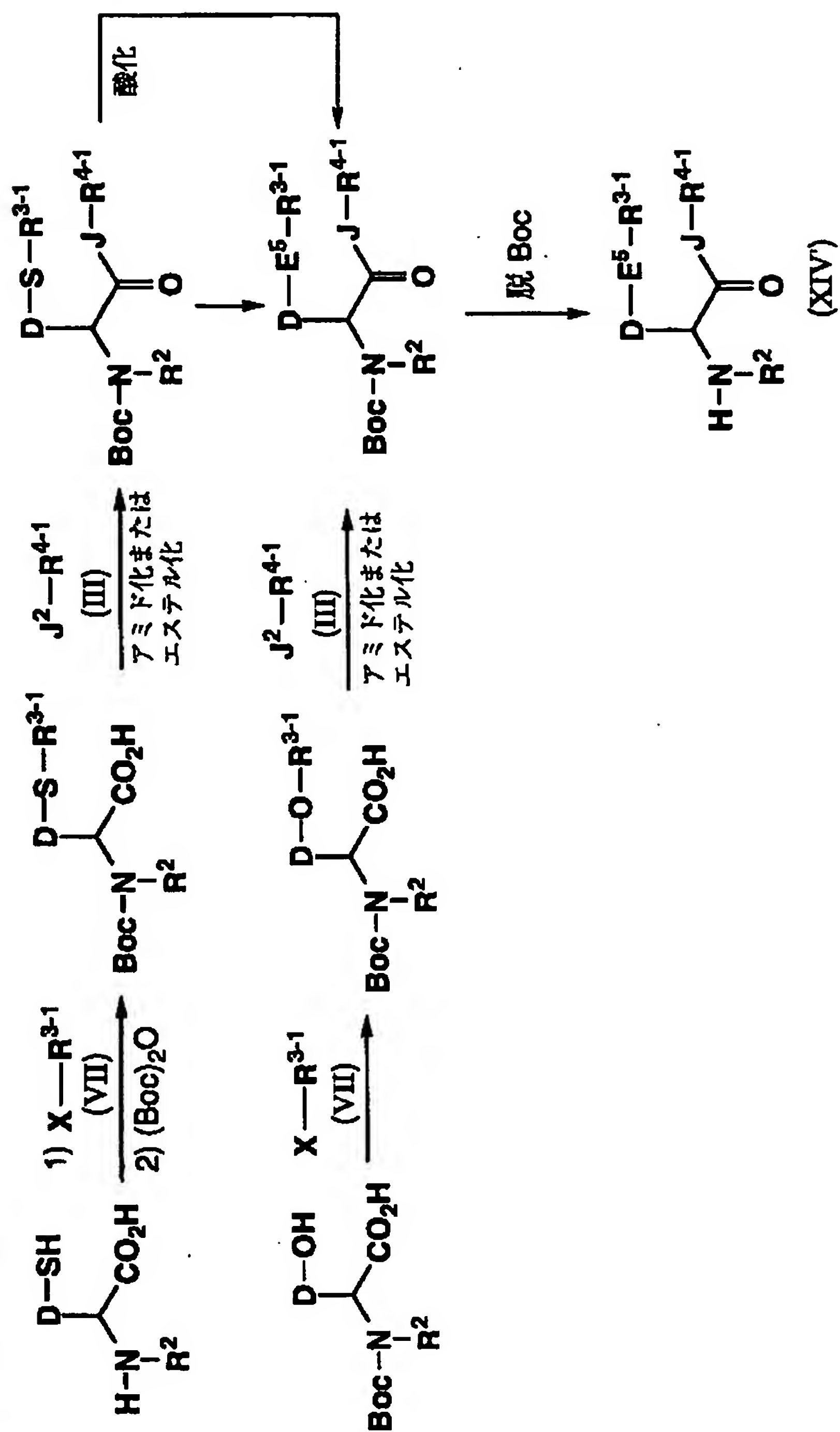


化合物、および一般式 (XVII) で示される化合物のうち、Eが-O-基、  
-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基である化合物、すなわち一般式 (XVII)  
で示される化合物は以下の反応工程式1および反応工程式2によって示される  
方法により、製造することができる。

5

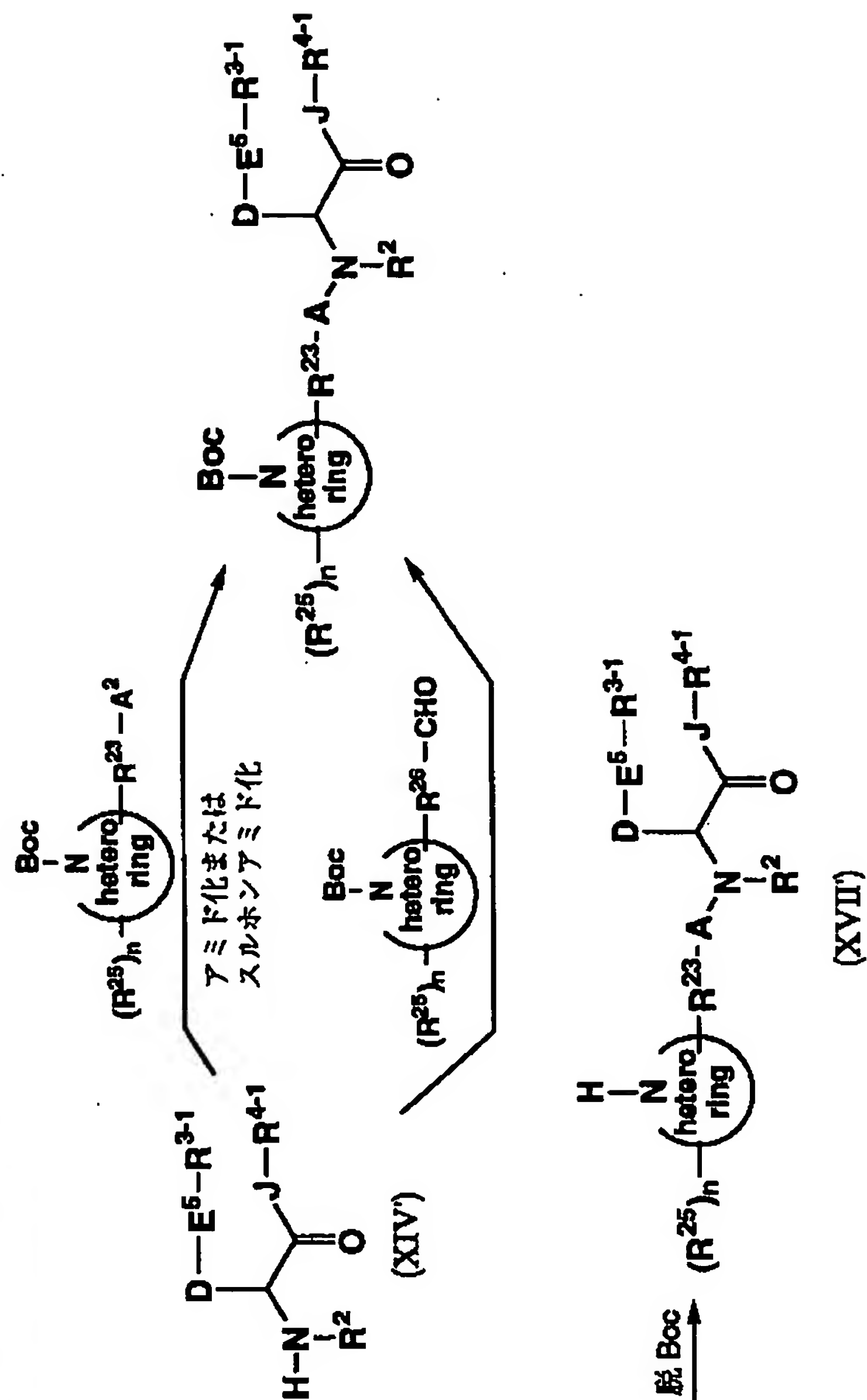


反応工程 1





## 反应工程式2



(各反応工程式中、E<sup>5</sup>は-O-基、-S-基、-SO-基、またはSO<sub>2</sub>-基を表わし、Bocはt-ブトキシカルボニル基を表わし、(Boc)<sub>2</sub>Oはジ-t-ブチルジカーボネートを表わし、R<sup>26</sup>は単結合またはC1~3アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

前記反応工程式中の反応は公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知



の方法により容易に製造することができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧  
5 下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた  
高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロ  
マトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精  
製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### 10 [本発明化合物の薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物がN型カルシウムチャネル阻害活性を  
有することは、以下の実験によって証明された。

N型カルシウムチャネル阻害活性：

FEBS Letters, 235, 178-182, 1988 に記載の方法に準じて細胞を分化誘導し、蛍  
15 光試薬Fura-2・AM（最終濃度 $10\mu\text{M}$ ）を $37^\circ\text{C}$ で30分間負荷した  
後、HEPES（ $25\text{mM}$ ）を含むクレブス緩衝液で置換し、細胞懸濁液とし  
た。細胞懸濁液とニフェジピンおよび本発明化合物を含む溶液あるいは本発明  
化合物を含まない溶液を5分間インキュベーションした。ついで塩化カリウム  
溶液（最終濃度 $80\text{mM}$ ）を加えて細胞を脱分極させた後、励起波長 $340\text{nm}$ お  
20 よび $380\text{nm}$ のUVを交互に照射した際の蛍光波長 $500\text{nm}$ の強度を、細  
胞内カルシウム測定装置（日本分光、CAF-110）を用いて測定した。細胞内への  
カルシウム流入に対する本発明化合物（最終濃度 $3\mu\text{M}$ ）の阻害効果はピーク  
時の蛍光強度比変化量（ $\Delta R$ ）から次式により算出した。

本発明化合物（ $3\mu\text{M}$ ）カルシウム流入阻害効果（%）＝（1－本発明化合物  
25 を含む溶液を添加した群の $\Delta R$ の平均値／本発明化合物を含まない溶液を添加  
した群の $\Delta R$ の平均値） $\times 100$

結果を表41に示す。



表 4 1

実施例番号	カルシウム流入 阻害効果 (%)
2	7 5
2 (2 9)	7 5
2 (8 0)	8 7
2 (8 6)	8 3
6 (2 2)	7 9
6 (2 7)	7 2
6 (4 4)	8 6
6 (6 8)	7 3
9 (1 3)	8 8

また、Pflügers Archives, 391, 85-100, 1981 に記載されているパッチクランプ法を用いて、本発明化合物を測定した結果、本発明化合物は  $10 \mu\text{M}$  の濃度で、N型カルシウムチャンネルを通過するバリウムイオンの移動（カルシウム電  
5 流）を明らかに阻害した。なお、測定に用いた細胞は FEBS Letters, 235, 178-182, 1988 に準じて培養した。

#### [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十  
10 分安全であると考えられる。

#### [医薬品への適用]

一般式 (I) で示される化合物は、N型カルシウムチャンネルを阻害するので、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス  
15 性高血圧、神経症、てんかん等の予防および／または治療薬、または痛みの治療薬（例えば、急性痛、慢性痛、術後痛、癌性疼痛、神経痛、感染性疼痛等の痛み）として有用である。



一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 m g から 1000 m g の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1 m g から 100 m g の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以



上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。



### 発明を実施するための最良の形態

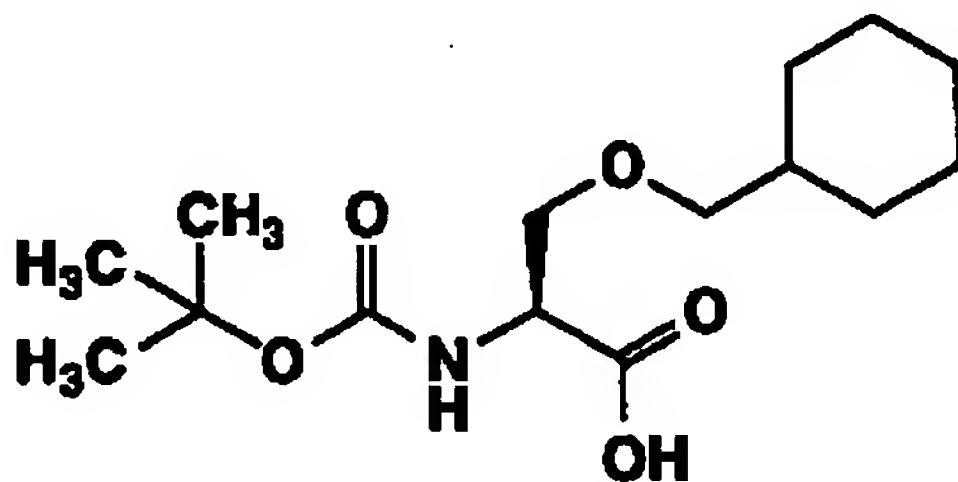
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコ内の  
5 溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

#### 参考例 1

10 (2S) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ヒドロキシカルボニルアミノ  
プロパン酸



15 (2S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシカルボニルアミノプロパン酸  
(10.11g) のジメチルホルムアミド (200ml、以下 DMF と略す。) 溶液に氷冷下、  
水素化ナトリウム (60%、3.95g) を加え、0℃で 30 分間攪拌した。反応混合溶  
液に氷冷下で、(ブロモメチル) シクロヘキサン (9.0ml) を滴下し、ヨウ化テ  
トラ - n - ブチルアンモニウム (910mg) を加え、室温で 23 時間攪拌した。さ  
20 らに、反応混合溶液に (ブロモメチル) シクロヘキサン (2.1ml) を滴下後、  
4 時間攪拌し、再度 (ブロモメチル) シクロヘキサン (2.1ml) を滴下後、室温  
で 25 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮後、残留物を 1N - 塩酸で希釈し、酢  
酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク



クロロホルム：メタノール＝97：3) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.52g) を得た。

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

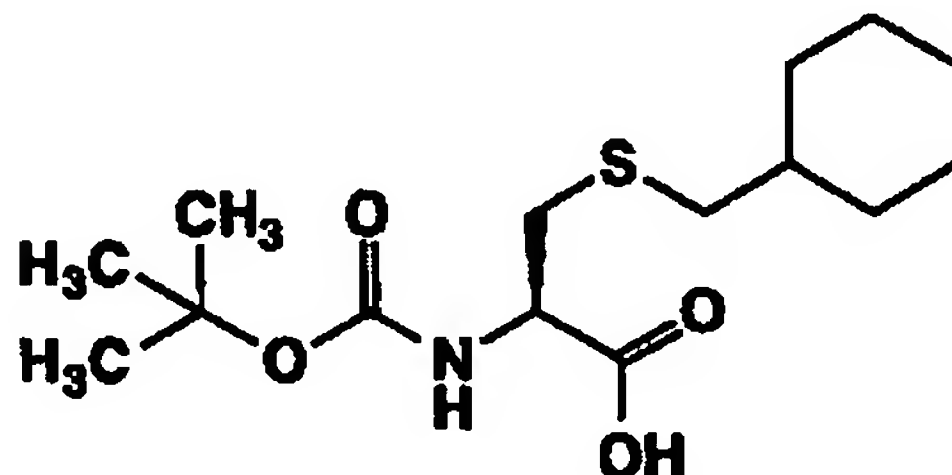
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.59-5.40 (1H, m), 4.46-4.27 (1H, m), 3.89-3.76 (1H, m), 3.64

5 (1H, dd, J=9.4, 4.6Hz), 3.27 (2H, d, J=6.2Hz), 1.79-0.79 (20H, m)。

## 参考例 2

(2R) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 -  $\alpha$  - プロピルカルボニルアミノプロパン酸

10



15 L-システイン (133mg) のエタノール (10ml) 溶液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.1ml)、(プロモメチル) シクロヘキサン (0.17ml) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合溶液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml)、ジ- $\alpha$ -プロピルジカーボネート (0.28ml) を加え、1 時間攪拌した。エタノールを留去後、1N-塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝19：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (135mg) を得た。

20

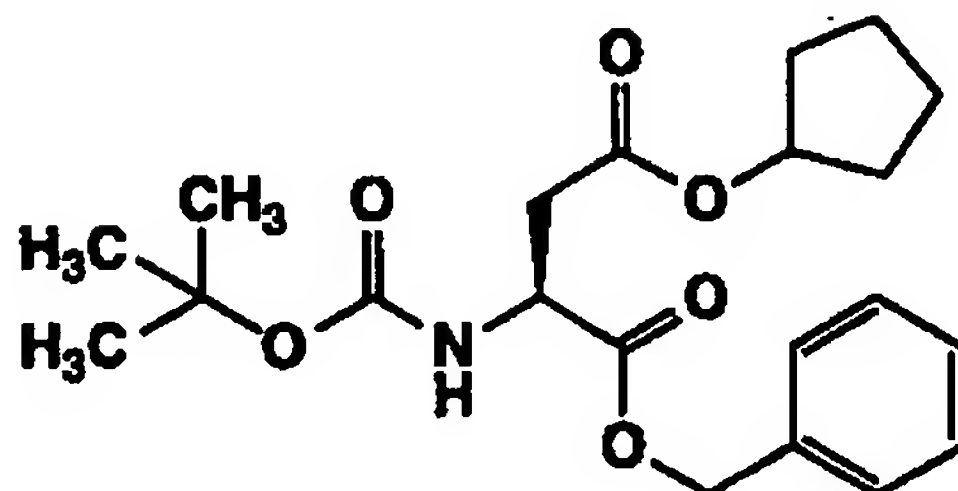
TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル：酢酸：水＝9：1：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.42-4.28 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=14.2, 5.2Hz), 2.92 (1H, dd, J=14.2, 3.4Hz), 2.45 (2H, d, J=7.0Hz), 1.91-0.81 (20H, m)。



実施例 1

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・ベンジルエステル



5

- (3S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - t - ブトキシカルボニルア  
 ミノプロパン酸 (3.22g)、シクロペンタノール (1.73g) およびジメチルアミノ  
 ピリジン (127mg) の塩化メチレン (20ml) 溶液に 1 - エチル - 3 - (3 - ジメ  
 10 チルアミノプロピル) - カルボジイミド・塩酸塩 (3.83g、以下 EDC-HCl と略す。) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合溶液に 1N - 塩酸を加えて、塩化メチ  
 レンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢  
 酸エチル=9：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (4.19g) を得た。  
 15 TLC：Rf 0.42 (ヘキサン：酢酸エチル=4：1)；  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>)：δ 7.34 (5H, s), 5.50 (1H, d, J=8.3Hz), 5.25-5.11 (3H, m), 4.64-  
 4.56 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J=5.1, 16.9Hz), 2.77 (1H, dd, J=4.8, 16.9Hz), 1.88-1.54  
 (8H, m), 1.43 (9H, s)。

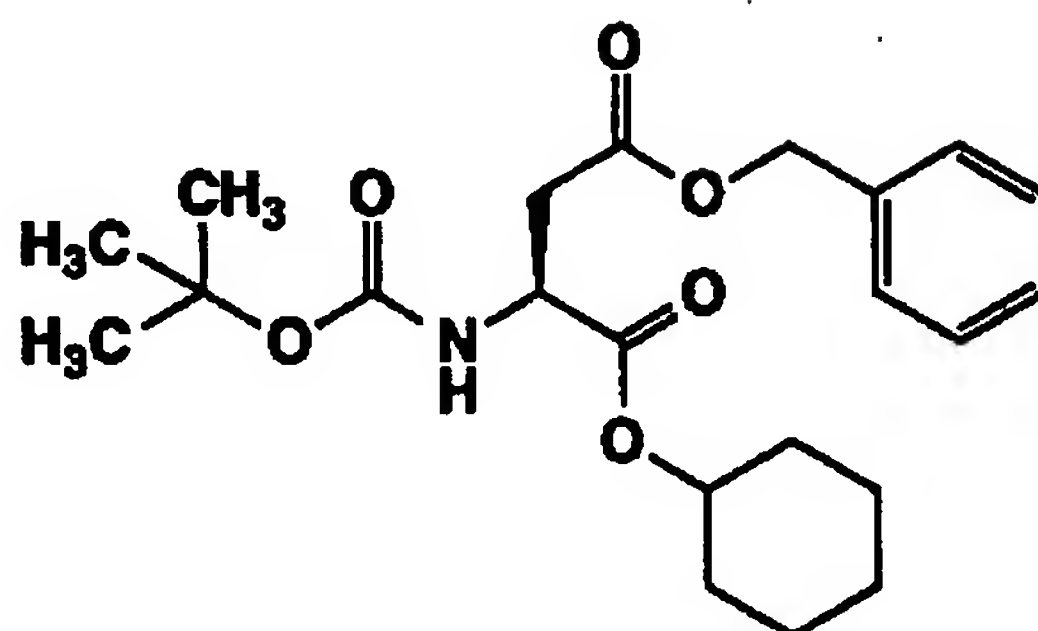
20 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (20)

相当するカルボン酸誘導体と相当するアルコール誘導体またはアミン誘導体  
 を実施例 1 と同様の目的の操作で反応させることにより、以下の本発明化合物  
 を得た。



実施例 1 (1)

(2S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル



5

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

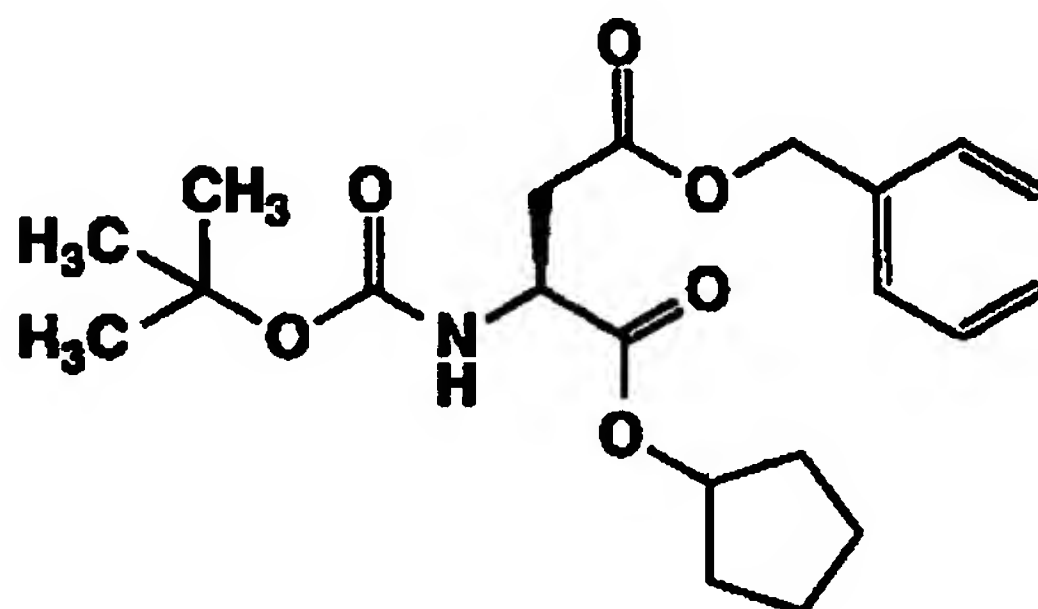
7.35 (5H, s), 5.50 (1H, d, J=7.5Hz), 5.12 (2H, s), 4.86-4.73 (1H, m), 4.58-4.49 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=4.5, 16.8Hz), 2.86 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.86-1.58 (4H, m),

10 1.55-1.18 (15H, m)。

実施例 1 (2)

(2S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル

15



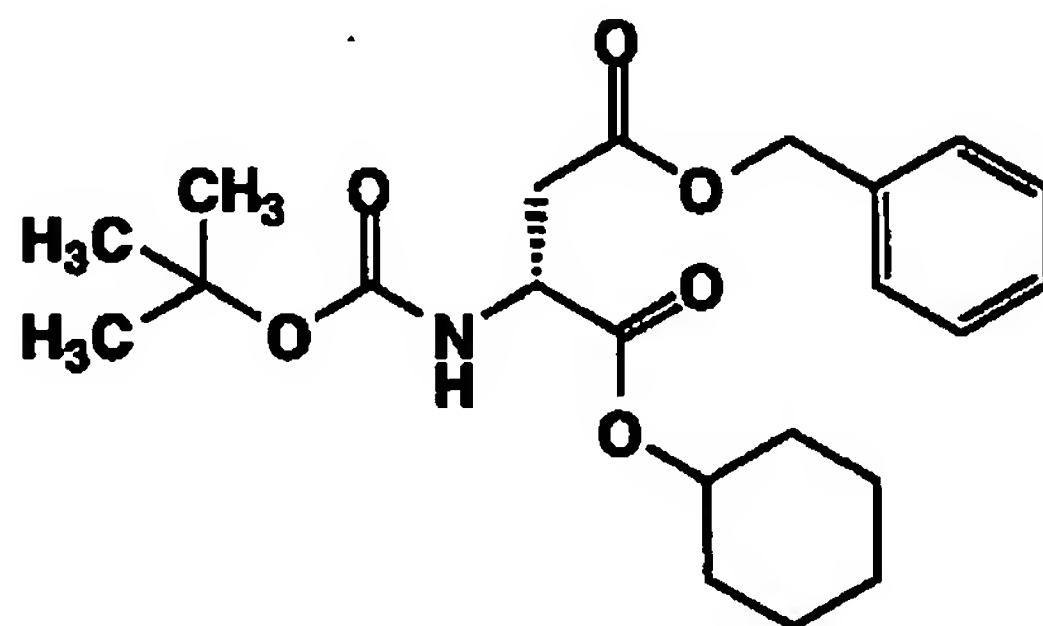
TLC: Rf 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;



NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (5H, s), 5.97 (1H, d, J=7.8Hz), 5.22-5.15 (1H, m), 5.12 (2H, s), 4.56-4.47 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=4.8, 16.9Hz), 2.84 (1H, dd, J=4.8, 16.9Hz), 1.88-1.49 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

# 5 実施例 1 (3)

(2R) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

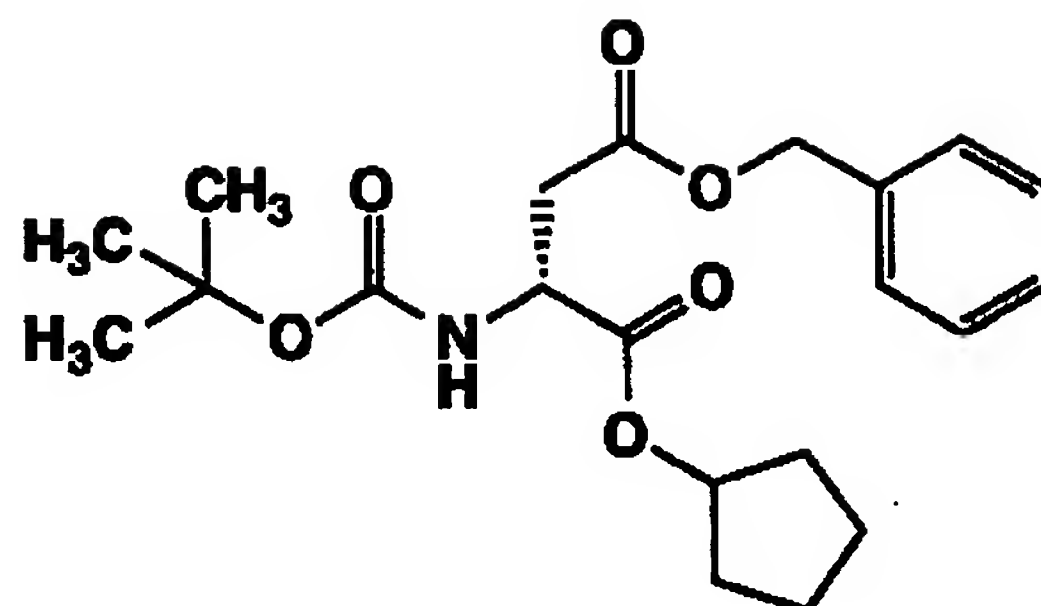
7.35 (5H, s), 5.50 (1H, d, J=7.5Hz), 5.12 (2H, s), 4.86-4.73 (1H, m), 4.58-4.49 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=4.5, 16.8Hz), 2.86 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.86-1.58 (4H, m), 1.55-1.18 (15H, m)。

15

# 実施例 1 (4)

(2R) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル



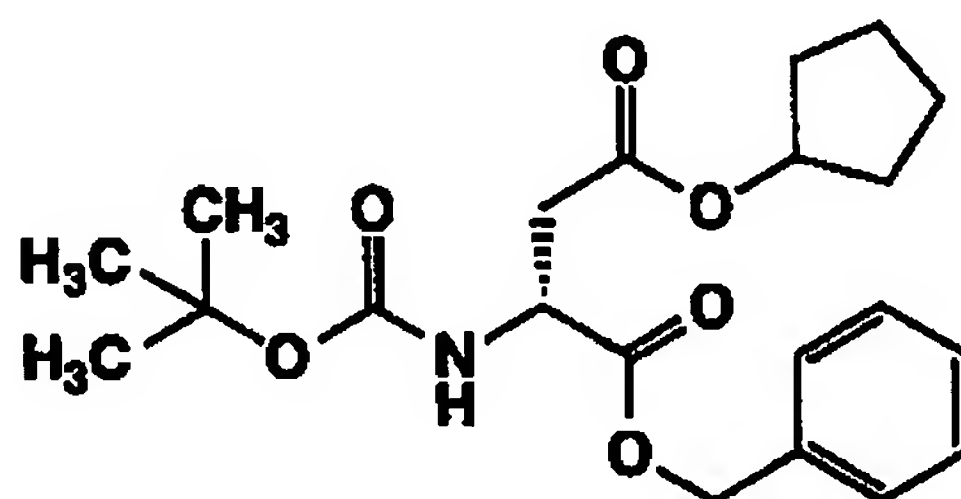


TLC: Rf 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34 (5H, s), 5.51 (1H, d, J=7.6Hz), 5.22-5.15 (1H, m), 5.12  
5 (2H, s), 4.57-4.47 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.84 (1H, dd, J=4.8,  
16.8Hz), 1.86-1.50 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

#### 実施例 1 (5)

(2R) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニ  
10 ルアミノプロパン酸・ベンジルエステル



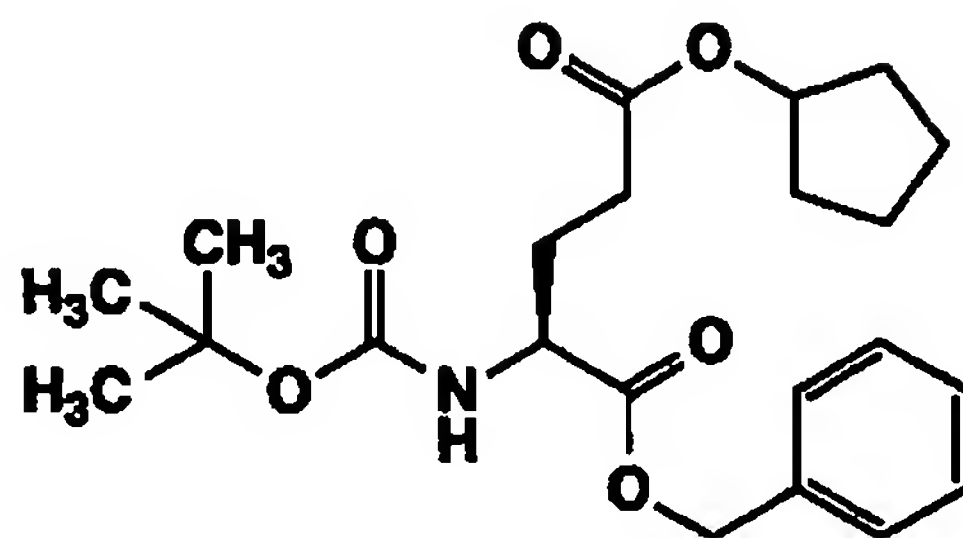
TLC: Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.30 (5H, m), 5.50 (1H, bd, J=9.0Hz), 5.20 (1H, d,  
J=12Hz), 5.18 (1H, d, J=12Hz), 5.20-5.07 (1H, m), 4.65-4.50 (1H, m), 2.93 (1H, dd,  
J=18, 5Hz), 2.78 (1H, dd, J=18, 5Hz), 1.80-1.48 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

#### 実施例 1 (6)



(2S) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノブタン酸・ベンジルエステル



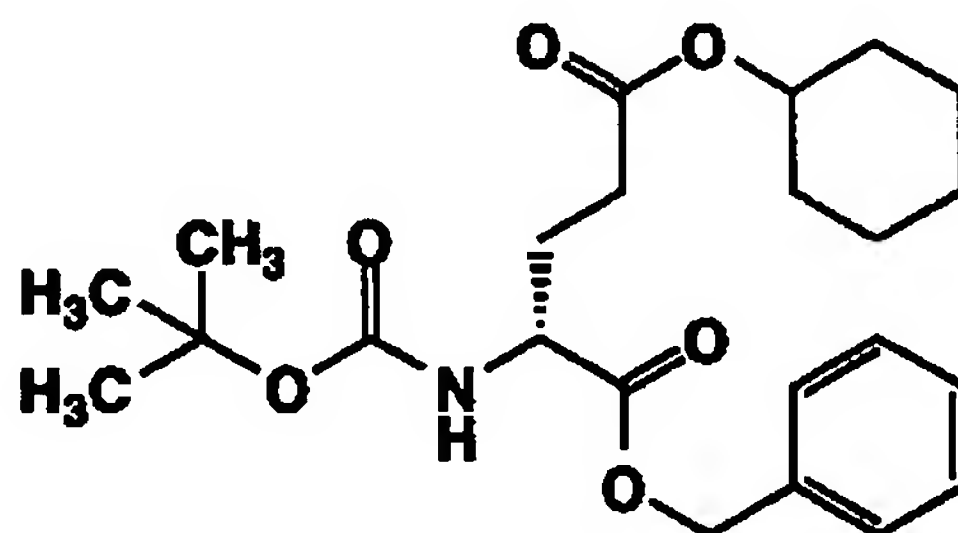
5

TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.30 (5H, m), 5.24-5.08 (4H, m), 4.43-4.25 (1H, m), 2.40-1.50 (12H, m), 1.43 (9H, s)。

#### 10 実施例 1 (7)

(2R) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノブタン酸・ベンジルエステル



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

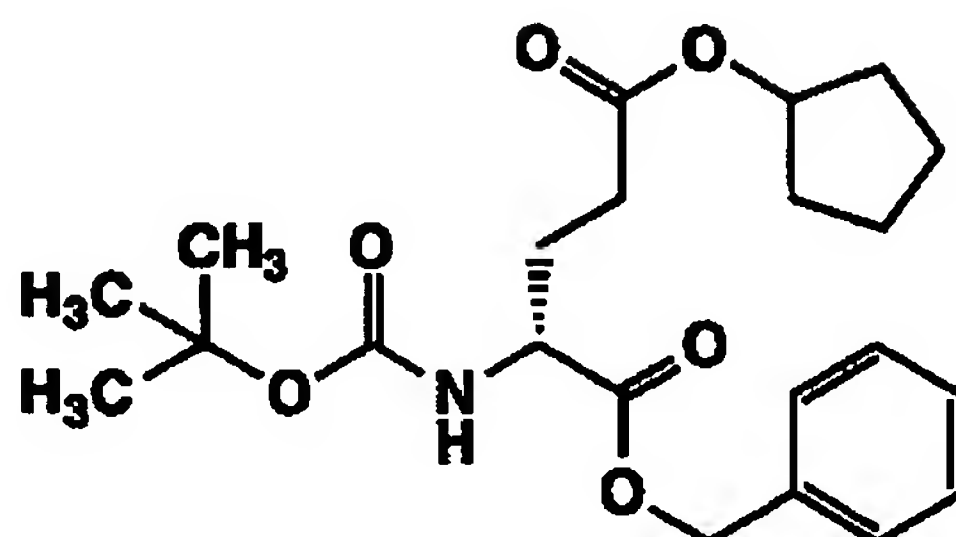
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (5H, s), 5.20 (1H, d, J=12.4Hz), 5.13 (1H, d, J=9.2Hz), 4.79-4.67 (1H, m), 4.41-4.31 (1H, m), 2.44-2.30 (2H, m), 2.24-2.08 (1H, m), 2.04-1.66 (5H, m), 1.61-1.25 (15H, m)。



実施例 1 (8)

(2R) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ノブタン酸・ベンジルエステル

5



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

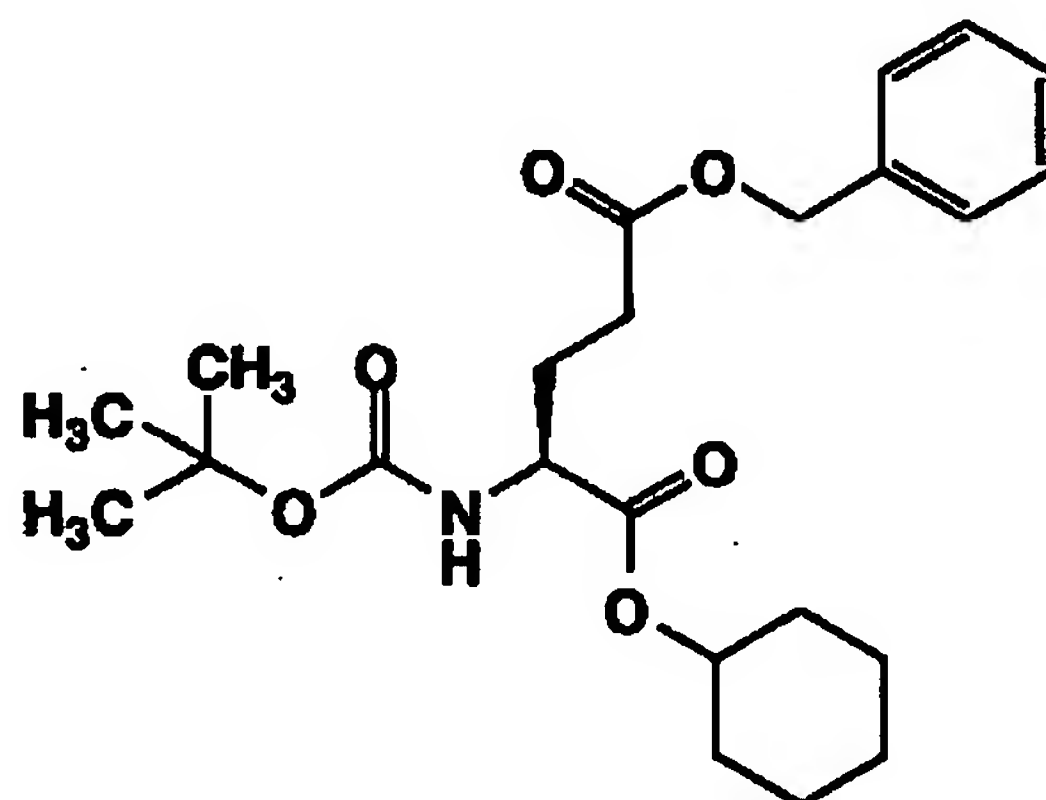
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35 (5H, s), 5.23-5.08 (4H, m), 4.40-4.29 (1H, m), 2.43-2.28

10 (2H, m), 2.23-2.03 (1H, m), 2.02-1.49 (9H, m), 1.42 (9H, s)。

実施例 1 (9)

(2S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミ  
 ノブタン酸・シクロヘキシルエステル

15



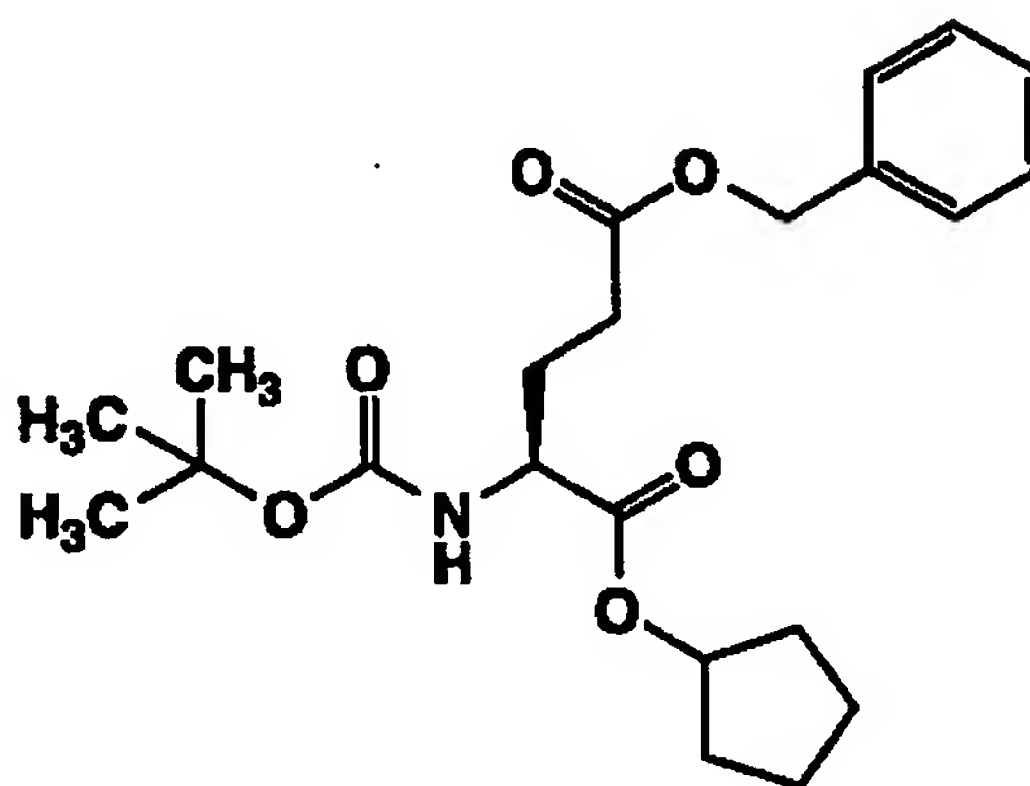


TLC: Rf 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34 (5H, s), 5.18-5.04 (3H, m), 4.85-4.74 (1H, m), 4.37-4.24 (1H, m), 2.59-1.25 (23H, m)。

# 5 実施例 1 (10)

(2S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル



10

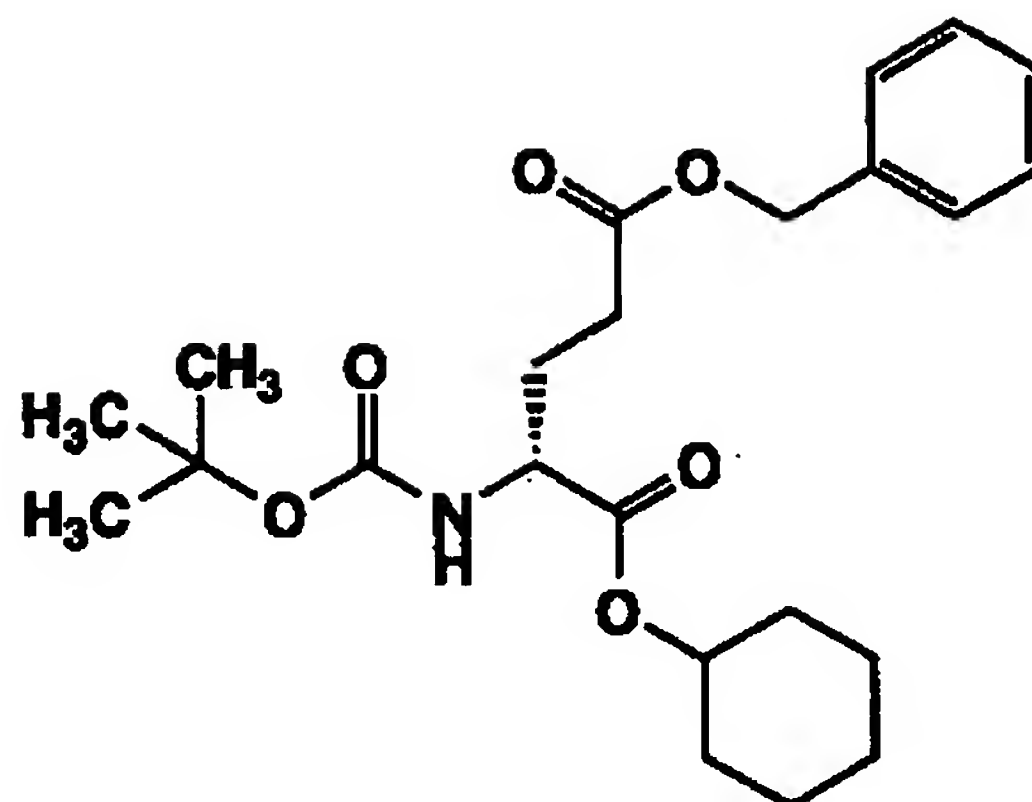
TLC: Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36 (5H, s), 5.25-5.11 (4H, m), 4.37-4.15 (1H, m), 2.58-1.34 (21H, m)。

# 15 実施例 1 (11)

(2R) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル





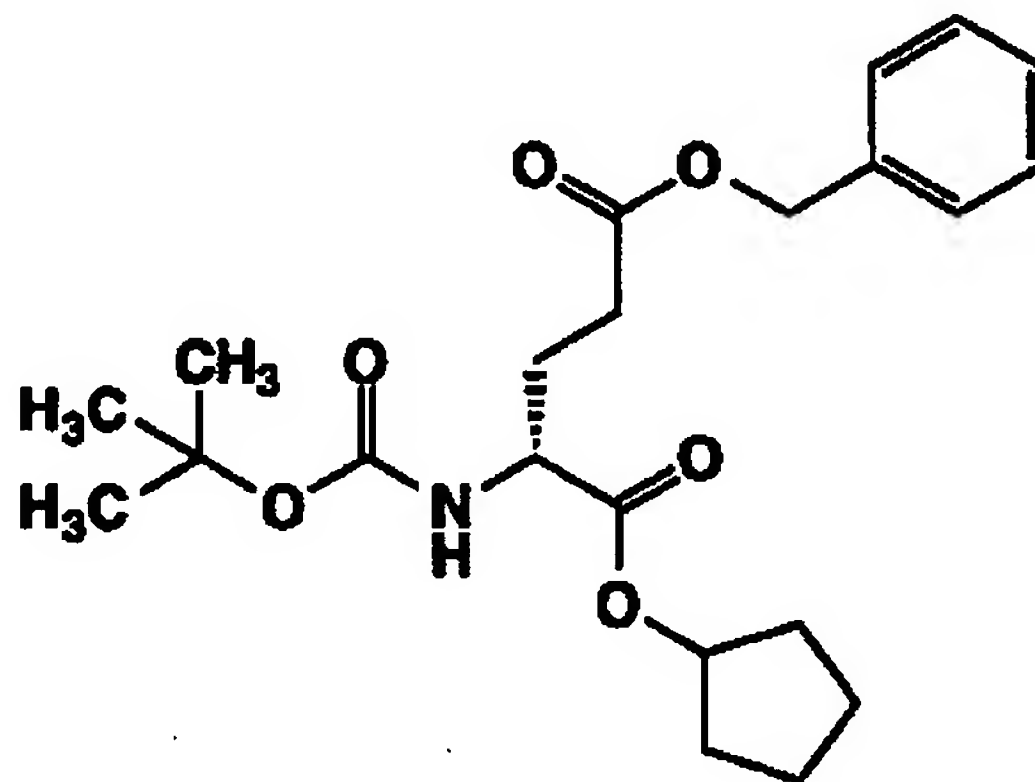
TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36 (5H, s), 5.13 (2H, s), 5.14-5.04 (1H, m), 4.88-4.73 (1H, m), 4.39-4.22 (1H, m), 2.58-1.24 (23H, m)。

#### 実施例1 (12)

(2R)-4-ベンジルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル

10



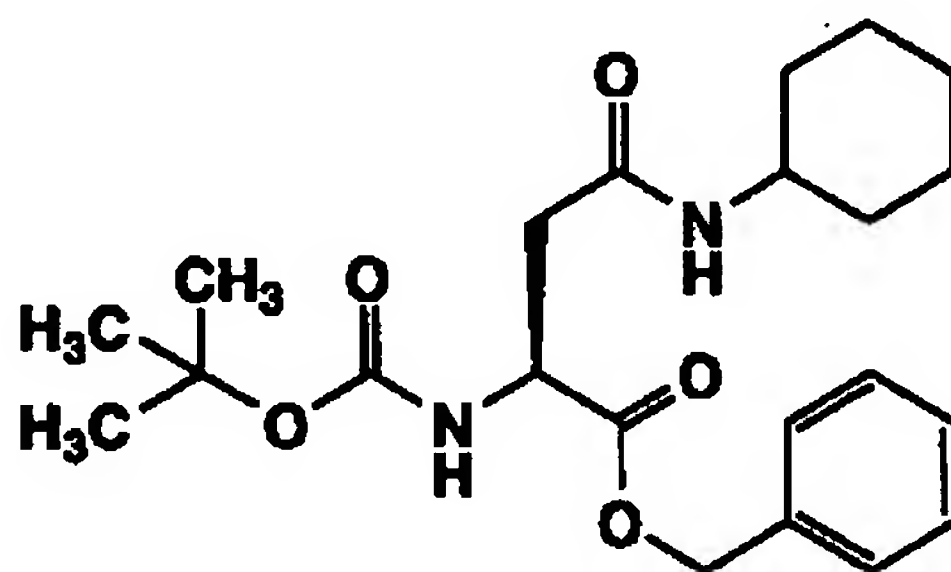
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (5H, s), 5.25-5.03 (4H, m), 4.37-4.13 (1H, m), 2.59-1.37 (21H, m)。

15



実施例 1 (13)

(2S) - 3 - シクロヘキシルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルア  
ミノプロパン酸・ベンジルエステル



5

TLC: Rf 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.43-7.25 (5H, m), 5.81 (1H, bd, J=9Hz), 5.50 (1H, bd, J=9Hz),

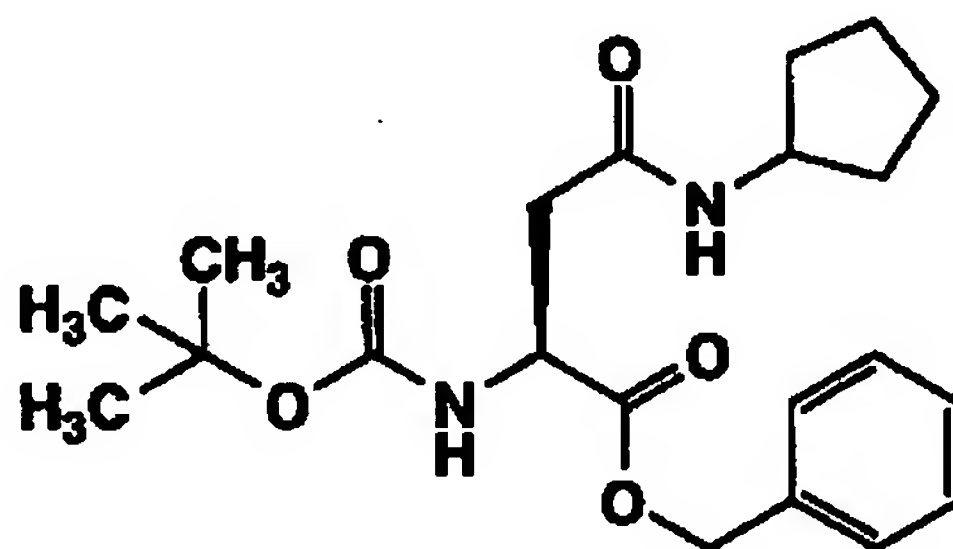
5.21 (1H, d, J=10Hz), 5.16 (1H, d, J=10Hz), 4.59-4.46 (1H, m), 3.81-3.60 (1H, m),

10 2.83 (1H, dd, J=16, 5Hz), 2.68 (1H, dd, J=16, 5Hz), 1.95-0.94 (10H, m), 1.42 (9H, s).

実施例 1 (14)

(2S) - 3 - シクロペンチルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルア

15 ミノプロパン酸・ベンジルエステル



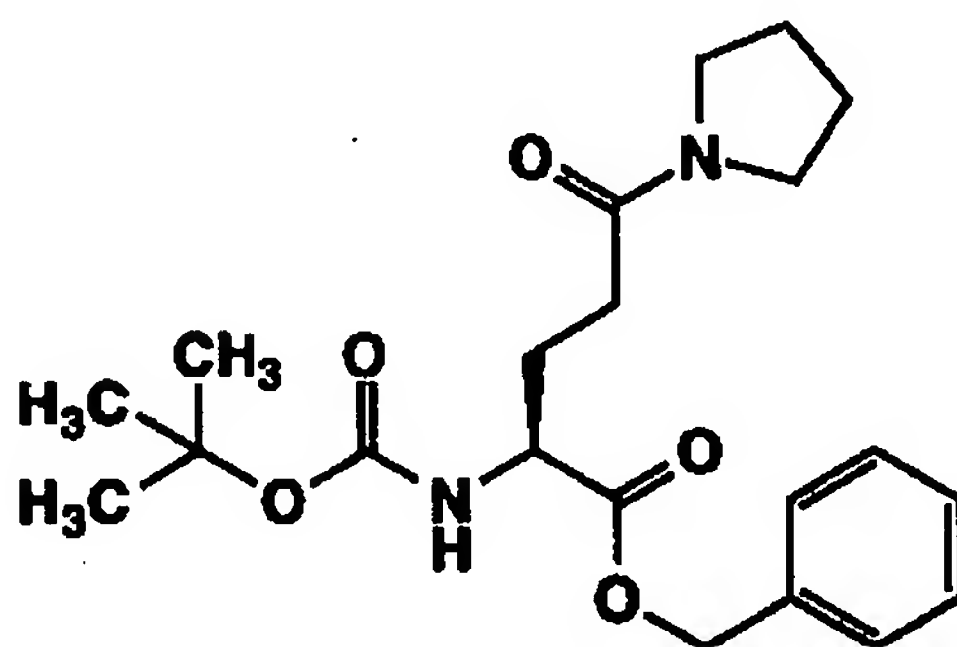
TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);



NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.43-7.25 (5H, m), 5.90-5.74 (1H, m), 5.73-5.55 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=12Hz), 5.16 (1H, d, J=12Hz), 4.60-4.46 (1H, m), 4.24-4.05 (1H, m), 2.82 (1H, dd, J=16, 5Hz), 2.68 (1H, dd, J=16, 5Hz), 2.08-1.19 (8H, m), 1.42 (9H, s)。

#### 5 実施例 1 (15)

(2S) - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・ベンジルエステル



10

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

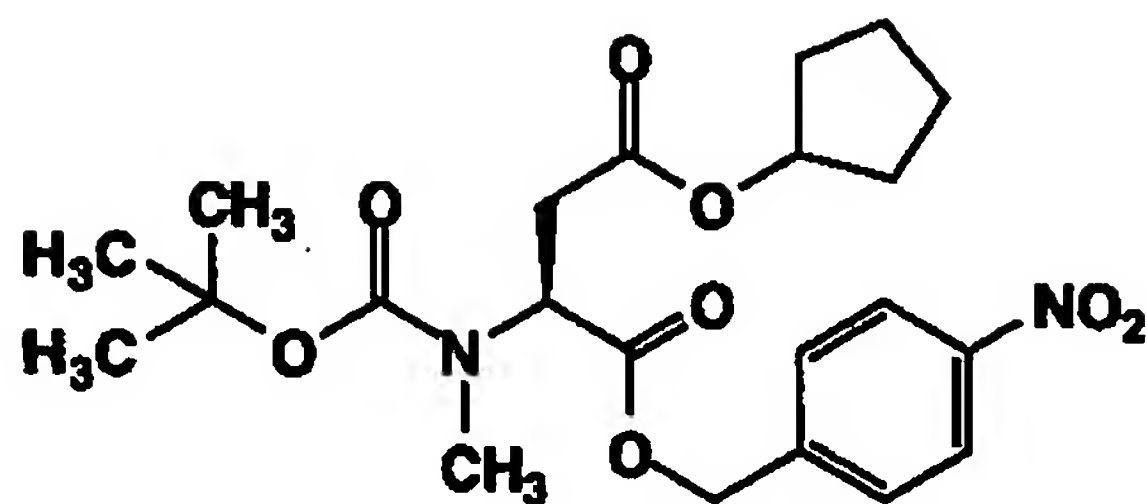
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.30 (5H, m), 5.60-5.45 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=12Hz), 5.14 (1H, d, J=12Hz), 4.40-4.23 (1H, m), 3.44 (2H, t, J=7Hz), 3.27 (2H, t, J=7Hz), 2.37-1.65 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

15

#### 実施例 1 (16)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (N - t - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ) プロパン酸・4 - ニトロベンジルエステル





TLC: Rf 0.49 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

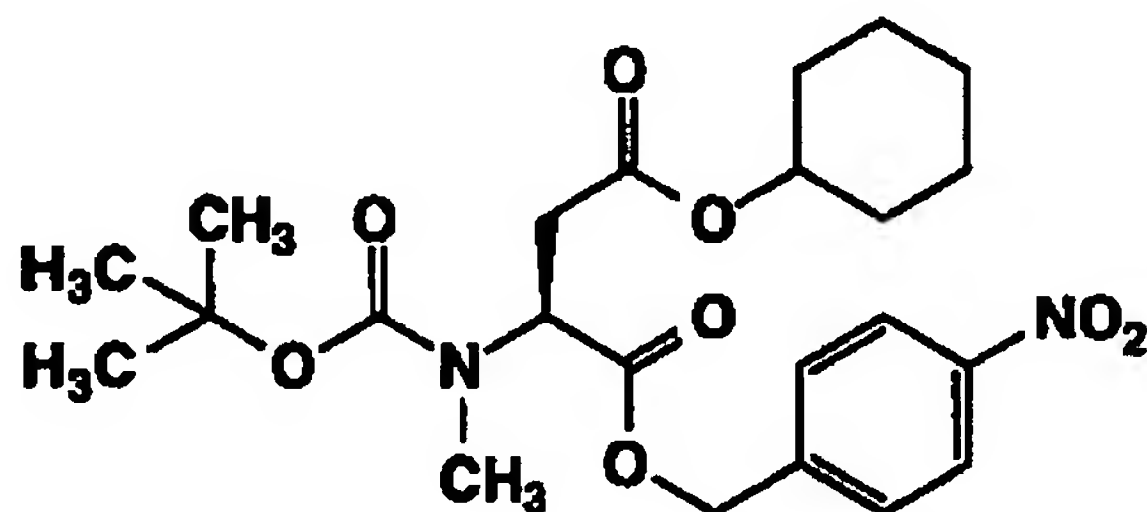
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.25-8.18 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 5.30-5.11 (3H, m),

5 4.82-4.60 (1H, m), 3.17-2.66 (5H, m), 1.98-1.33 (17H, m)。

#### 実施例 1 (17)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (N - t - ブトキシカルボニル - N - アミノ) プロパン酸・4 - ニトロベンジルエステル

10



TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.28-8.15 (2H, m), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 5.38-5.14 (2H, m),

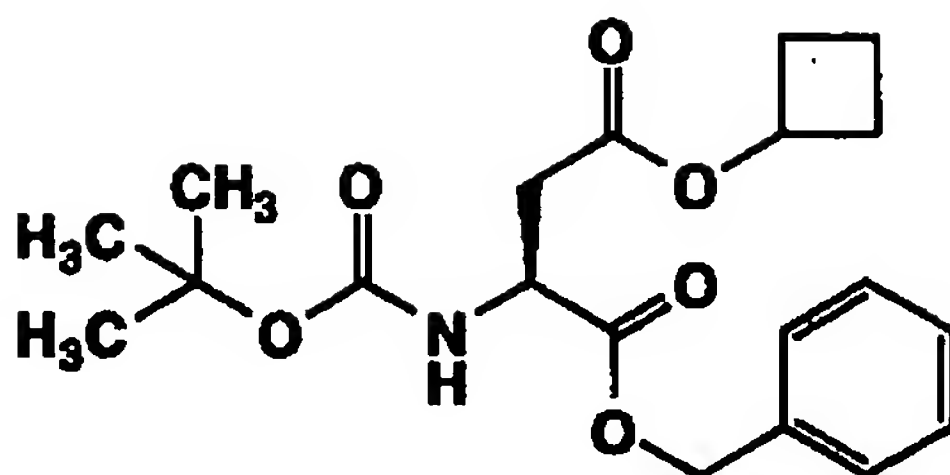
15 4.85-4.62 (2H, m), 3.18-3.01 (1H, m), 2.98-2.69 (4H, m), 1.94-1.16 (19H, m)。

#### 実施例 1 (18)

(2S) - 3 - シクロブチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノプロパン酸・ベンジルエステル

20



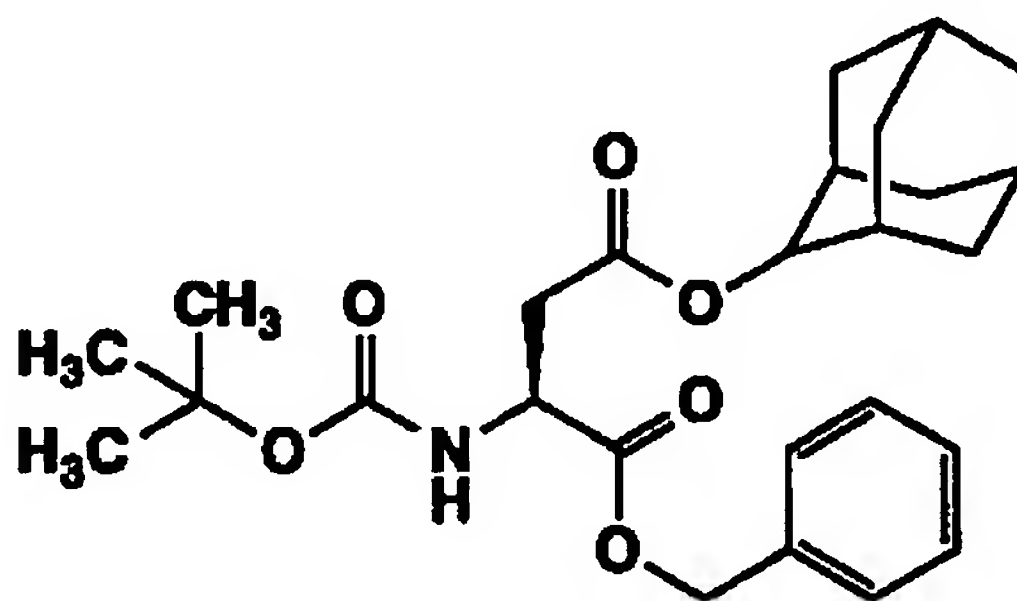


TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.31 (5H, m), 5.50 (1H, d, J=8.0Hz), 5.22 (1H, d, J=12.4Hz), 5.14 (1H, d, J=12.4Hz), 5.01-4.86 (1H, m), 4.65-4.56 (1H, m), 2.99 (1H, dd, J=16.4, 6.0Hz), 2.78 (1H, dd, J=16.4, 4.8Hz), 2.39-2.21 (2H, m), 2.12-1.50 (4H, m), 1.43 (9H, s)。

#### 実施例1 (19)

- 10 (2S) - 3 - (アダマンタン-2-イルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル



- 15 TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

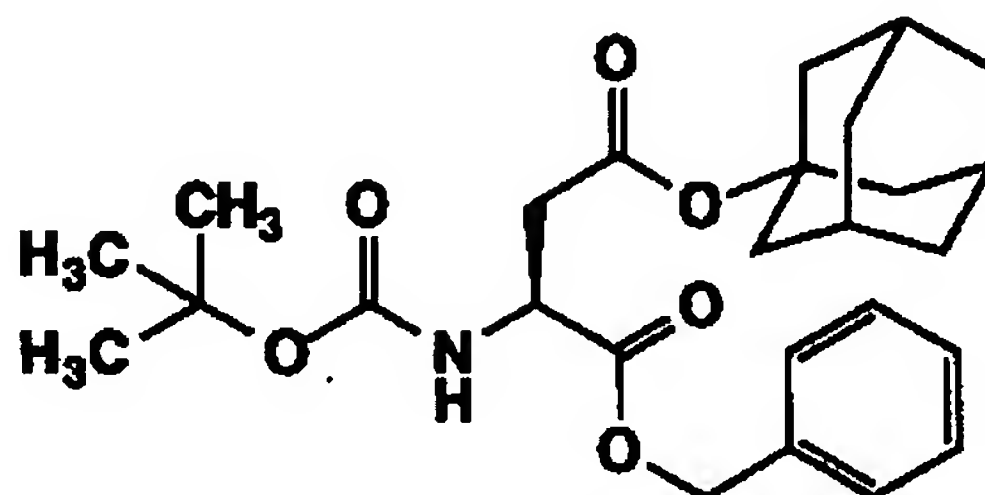
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 (5H, s), 5.54 (1H, d, J=8.8Hz), 5.22 (1H, d, J=12.2Hz), 5.13 (1H, d, J=12.2Hz), 4.93-4.87 (1H, br), 4.66-4.57 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.85 (1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.01-1.65 (12H, m), 1.60-1.46 (2H, m), 1.43 (9H, s)。



実施例 1 (20)

(2S) - 3 - (アダマンタン-1-イルオキシカルボニル) - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル

5



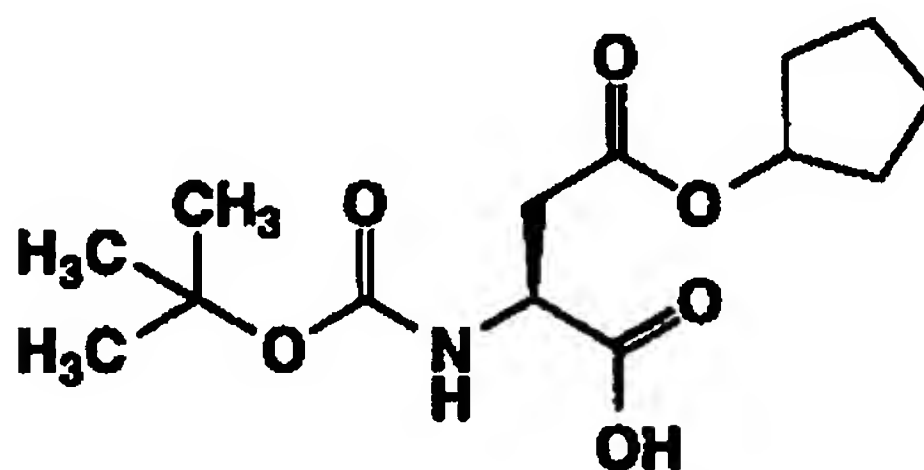
TLC: Rf 0.46 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 (5H, s), 5.50 (1H, d, J=8.6Hz), 5.23 (1H, d, J=12.4Hz),

10 5.13 (1H, d, J=12.4Hz), 4.60-4.52 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.71 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.19-2.08 (3H, br), 2.02 (6H, d, J=3.0Hz), 1.63 (6H, s), 1.44 (9H, s)。

参考例 3

15 (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸



20 実施例 1 で製造した化合物 (4.19g) をアルゴンガス雰囲気下、酢酸エチル (25ml) 中で攪拌し、パラジウム炭素 (5%、500mg) を加え、水素雰囲気下で



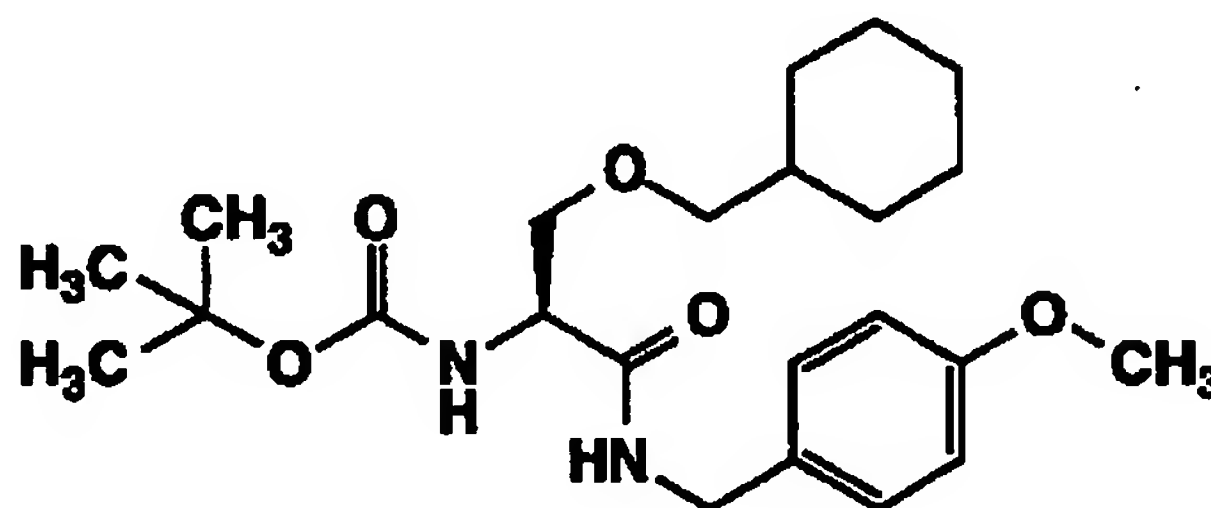
13 時間室温で攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過した。ろ過液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (2.98g) を得た。

TLC: Rf 0.53 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.54 (1H, d, J=8.1Hz), 5.24-5.17 (1H, m), 4.63-4.55 (1H, m), 2.97  
5 (1H, dd, J=4.8, 17.1Hz), 2.79 (1H, dd, J=4.8, 17.1Hz), 1.87-1.55 (8H, m), 1.45 (9H, s)。

## 実施例 2

(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-  
10 -tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



参考例 1 で製造した化合物 (90mg)、ジメチルアミノピリジン (6mg) およ  
15 び 4-メトキシベンジルアミン (43mg) を塩化メチレンに溶解し、EDC-HCl  
(122mg) を加えて室温で 12 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精  
製し、下記物性値を有する本発明化合物 (84mg) を得た。

TLC: Rf 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.19 (2H, d, J=8.2Hz), 6.85 (2H, d, J=8.2Hz), 6.80-6.66 (1H, br), 5.52-5.26 (1H, br), 4.44 (1H, dd, J=5.2, 15.0Hz), 4.36 (1H, dd, J=5.8, 15.0Hz), 4.30-4.15 (1H, br), 3.89-3.79 (4H, m), 3.44 (1H, dd, J=7.0, 9.2Hz), 3.27 (1H, dd, J=6.1, 9.3Hz), 3.20 (1H, dd, J=6.1, 9.3Hz), 1.94 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.34-1.04 (4H, m), 0.96-0.74 (2H, m)。

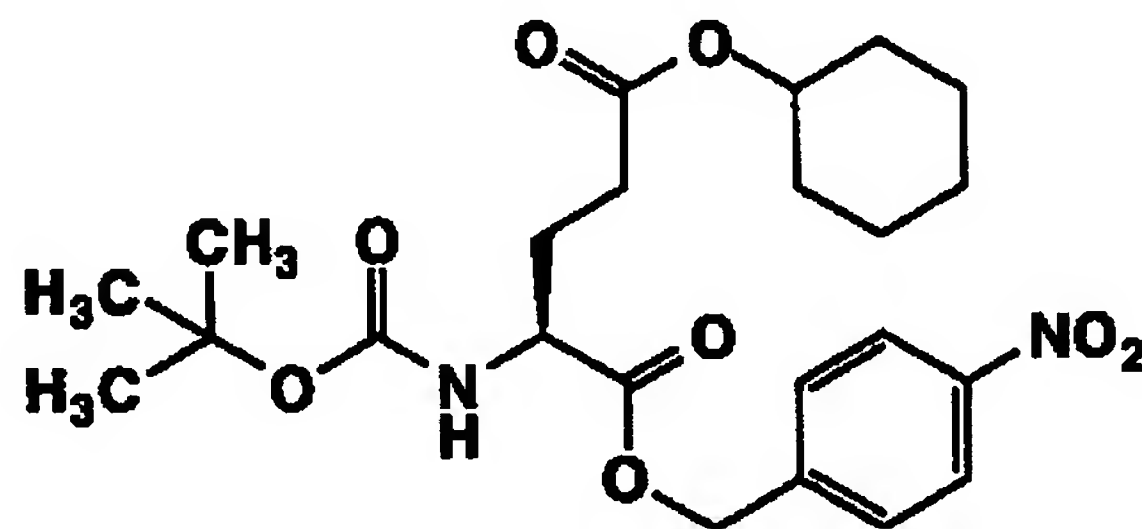


実施例 2 (1) ～実施例 2 (119)

- 参考例 1、参考例 2、参考例 3 で製造した化合物、または実施例 1 (1) ～  
 実施例 1 (20) で製造した化合物を参考例 3 と同様の操作に付すことにより  
 5 得られるカルボン酸誘導体、またはそれらに相当するカルボン酸誘導体と、相  
 当するアルコール誘導体またはアミン誘導体を実施例 2 と同様の目的の操作で  
 反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 2 (1)

- 10 (2S) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニ  
 ルアミノプロパン酸・4 - ニトロベンジルエステル

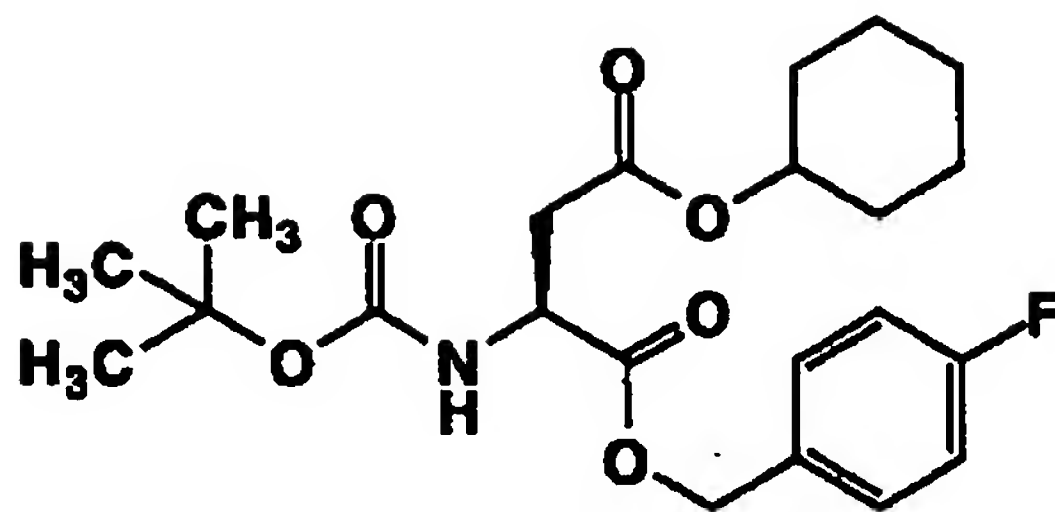


- 15 TLC: Rf 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 5.27 (2H, s),  
 5.12 (1H, d, J=8.6Hz), 4.80-4.69 (1H, m), 4.44-4.33 (1H, m), 2.43-2.36 (2H, m),  
 2.31-1.20 (21H, m)。

20 実施例 2 (2)

- (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニ  
 ルアミノプロパン酸・4 - フルオロベンジルエステル



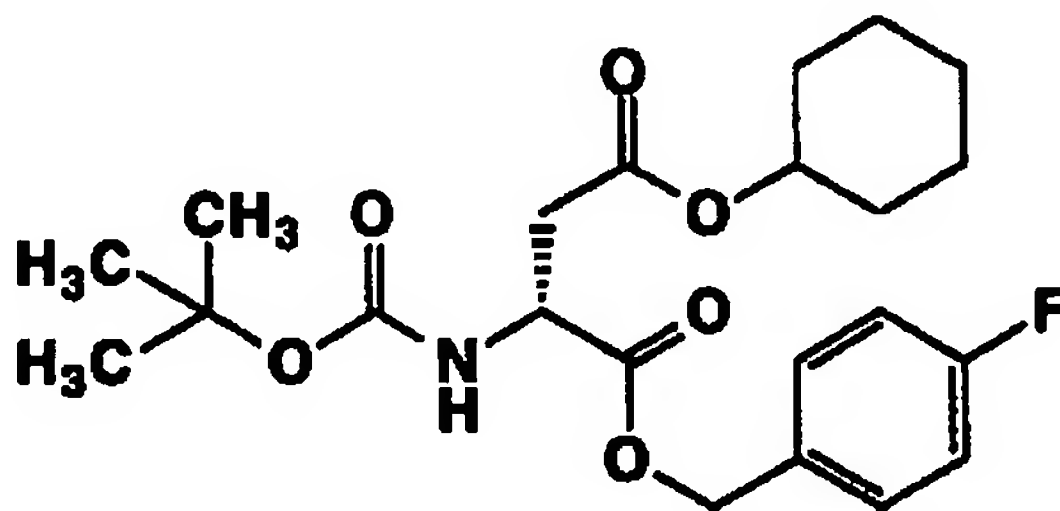


TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.36-7.29 (2H, m), 7.08-6.99 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=12.3Hz),  
 5.17 (1H, d, J=12.4Hz), 5.09 (1H, d, J=12.4Hz), 4.80-4.65 (1H, m), 4.65-4.52 (1H, m),  
 2.99 (1H, dd, J=4.5, 16.8Hz), 2.78 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.87-1.47 (6H, m),  
 1.43 (9H, s), 1.40-1.20 (4H, m)。

### 実施例 2 (3)

- 10 (2R)-3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・4-フルオロベンジルエステル



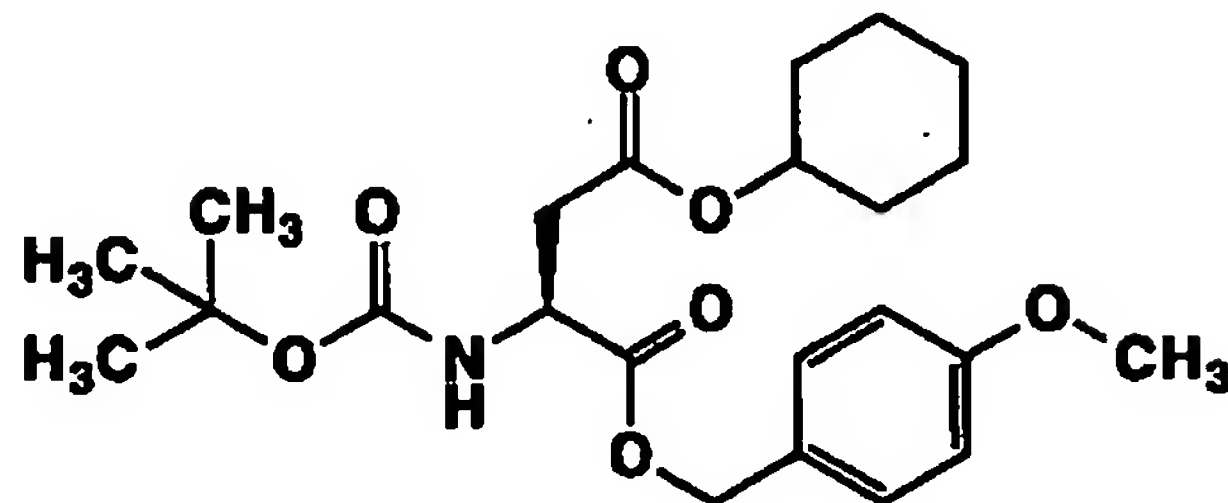
15 TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (酢酸エチル: ヘキサン=1:4);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.36-7.29 (2H, m), 7.08-6.99 (2H, m), 5.49 (1H, d, J=8.5Hz),  
 5.19 (1H, d, J=12.2Hz), 5.09 (1H, d, J=12.2Hz), 4.73-4.57 (2H, m), 2.98 (1H, dd,  
 J=16.8, 4.8Hz), 2.78 (1H, dd, J=16.8, 4.7Hz), 1.80-1.24 (19H, m)。

### 20 実施例 2 (4)



(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



5

TLC: Rf 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

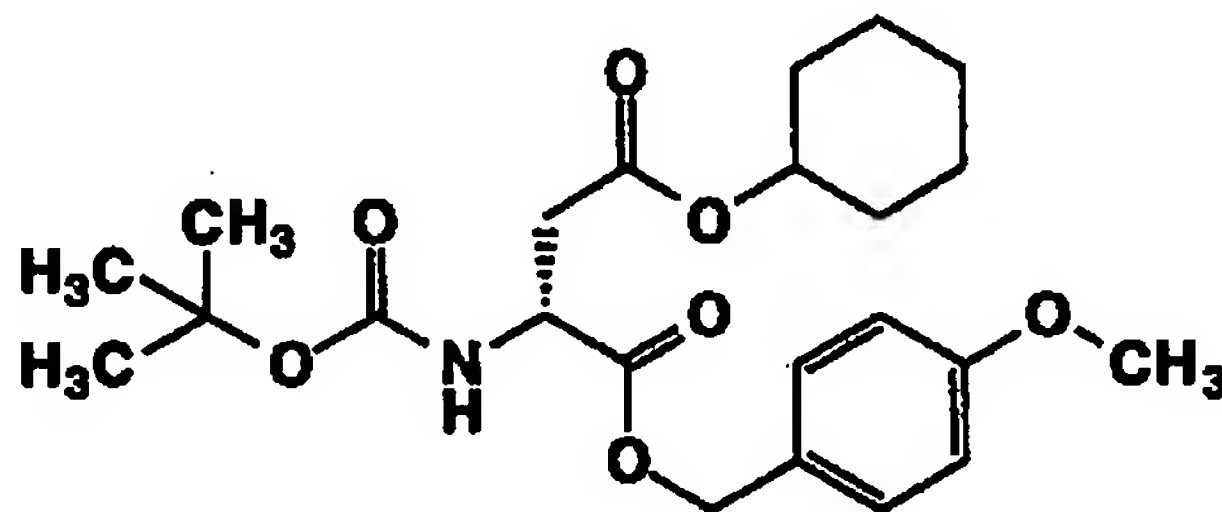
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 5.52-5.42 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=12.0Hz), 5.07 (1H, d, J=12.0Hz), 4.75-4.64 (1H, m), 4.62-4.50 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.76 (1H, dd, J=5.0, 16.8Hz),

10 1.90-1.52 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.40-1.22 (4H, m)。

#### 実施例 2 (5)

(2R) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

15



TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.27 (2H, d, J=8.5Hz), 6.87 (2H, d, J=8.5Hz), 5.48 (1H, d,

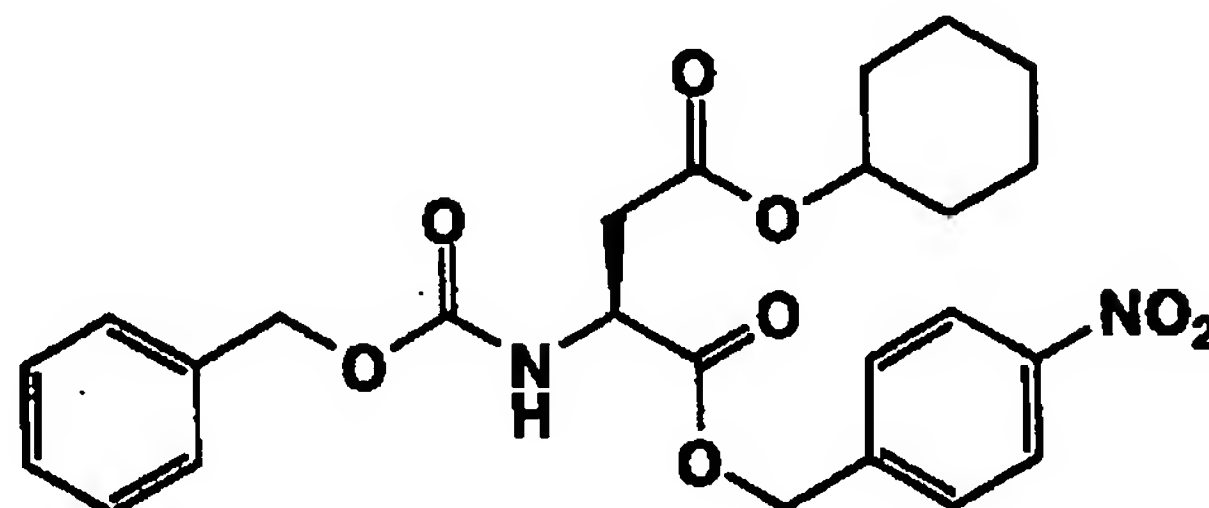
20 J=10.4Hz), 5.15 (1H, d, J=12.0Hz), 5.07 (1H, d, J=12.0 Hz), 4.73-4.55 (2H, m),



3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=16.8, 4.8Hz), 2.77 (1H, dd, J=16.8, 4.6Hz), 1.82-1.09 (19H, m)。

実施例 2 (6)

- 5 (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - ニトロベンジルエステル

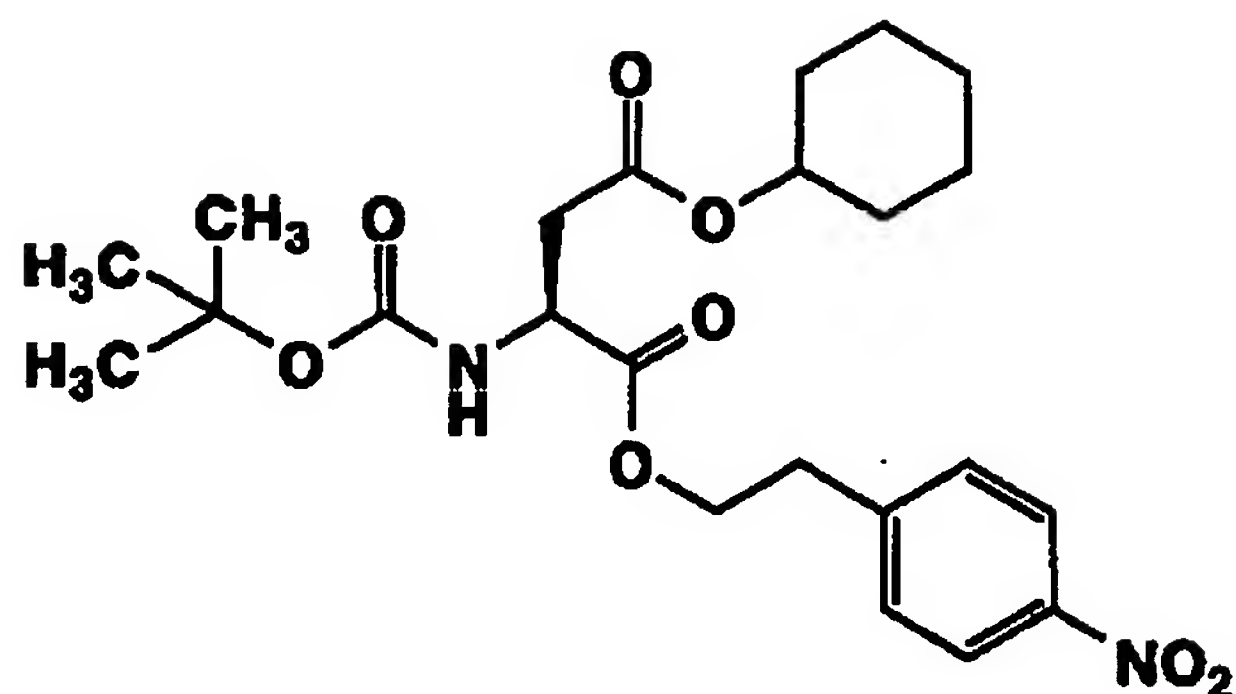


- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4)。  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.20 (2H, d, J=8.5Hz), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 7.35 (5H, s), 5.78 (1H, d, J=8.8Hz), 5.33-5.19 (2H, m), 5.13 (2H, s), 4.76-4.67 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.83 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.75-1.22 (10H, m)。

15 実施例 2 (7)

- (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - ニトロフェネチルエステル



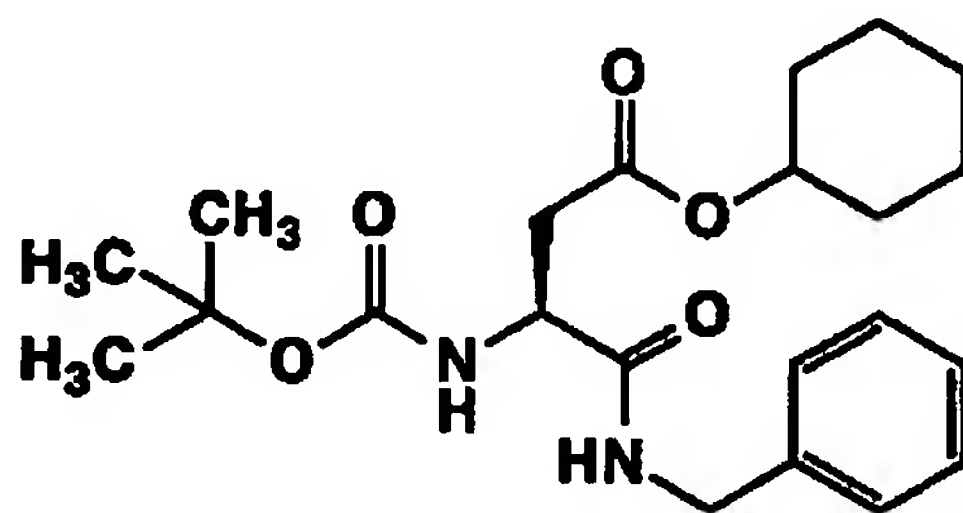


TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (ヘキサン : 酢酸エチル=3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.18 (2H, d, J=8.2Hz), 7.39 (2H, d, J=8.2Hz), 5.43 (1H, d, J=9.6Hz), 4.78-4.61 (1H, m), 4.60-4.46 (1H, m), 4.40 (2H, t, J=6.6Hz), 3.07 (2H, t, J=6.6Hz), 2.94 (1H, dd, J=4.8, 17.1Hz), 2.76 (1H, dd, J=4.6, 17.1Hz), 1.88-1.48 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.41-1.22 (4H, m)。

#### 実施例 2 (8)

- 10 (2S) -N-ベンジル-3-シクロヘキシルオキシカルボニル-L-プロリンアミド



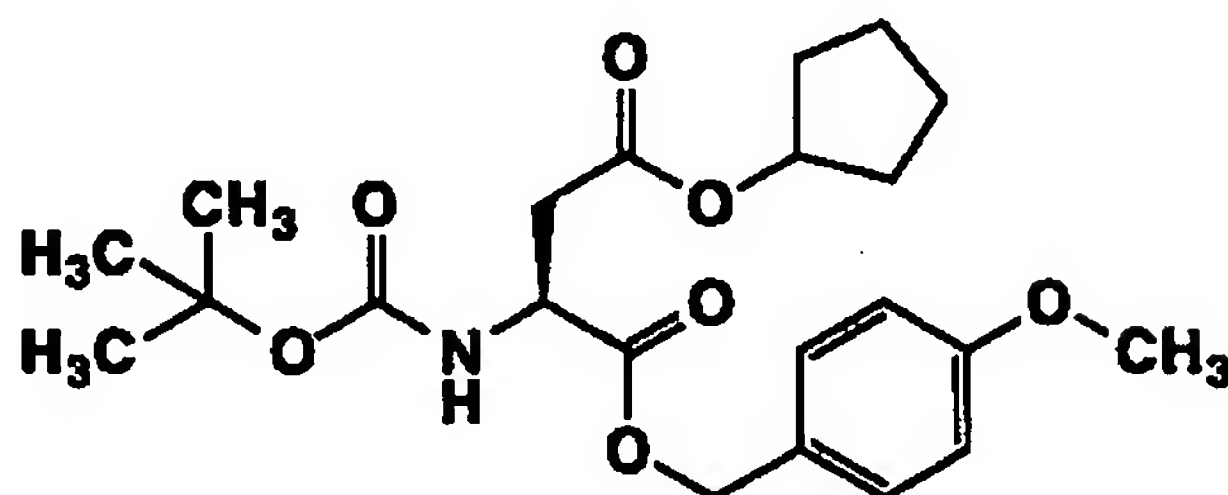
- 15 TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (ヘキサン : 酢酸エチル=3 : 1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.38-7.21 (5H, m), 6.88-6.72 (1H, br), 5.75-5.58 (1H, m), 4.82-4.68 (1H, m), 4.58-4.38 (3H, m), 3.02 (1H, dd, J=4.6, 17.0Hz), 2.70 (1H, dd, J=6.4, 17.0Hz), 1.91-1.47 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.40-1.23 (4H, m)。



実施例 2 (9)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

5

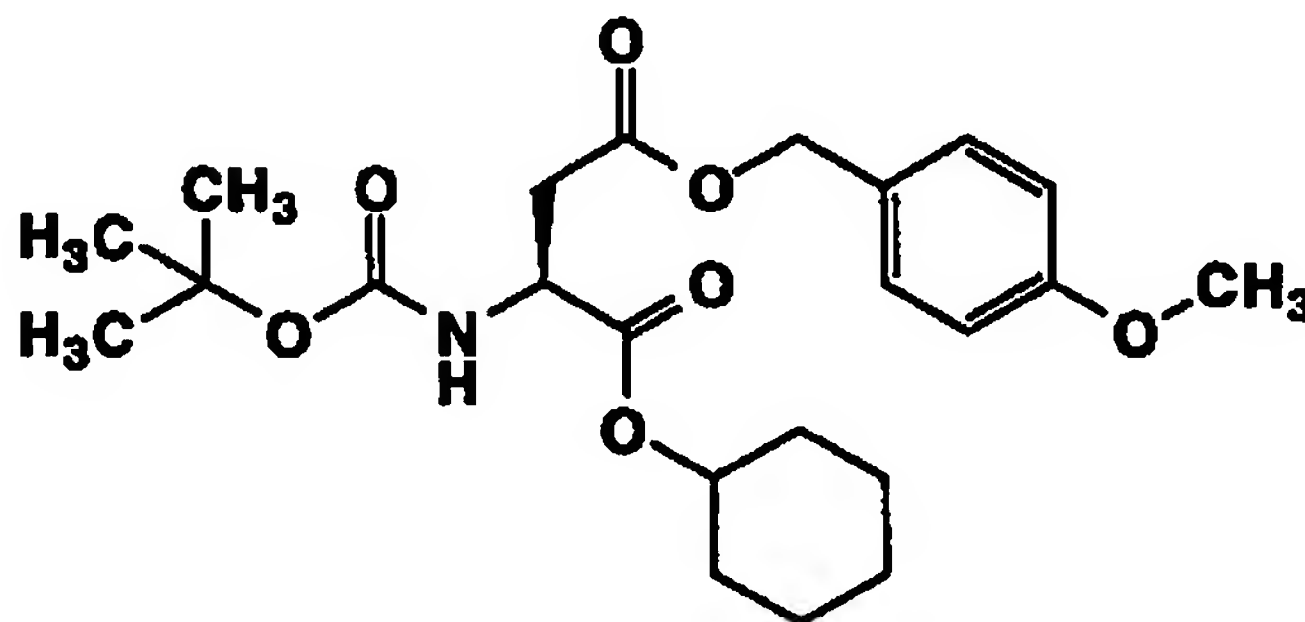


TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 5.48 (1H, d, J=8.8Hz), 5.18-5.04 (3H, m), 4.60-4.51 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J=4.8, 17.0Hz), 2.76 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.83-1.54 (8H, m), 1.43 (9H, s)。

実施例 2 (10)

(2S) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシ  
 シカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル



TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1);

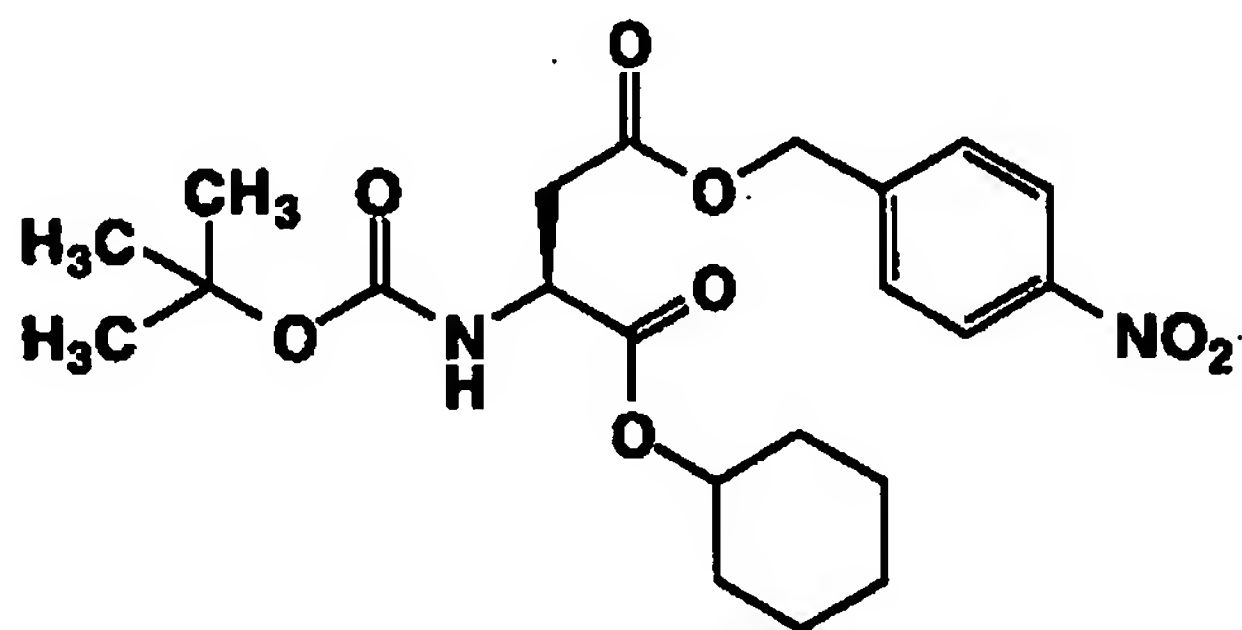


NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 5.48 (1H, d, J=8.6Hz), 5.05 (2H, s), 4.84-4.72 (1H, m), 4.57-4.47 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.02 (1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.82 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.85-1.60 (4H, m), 1.56-1.27 (15H, m)。

5

### 実施例 2 (11)

(2S) - 3 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 5.48 (1H, d, J=8.0Hz), 5.22 (2H, s), 4.86-4.74 (1H, m), 4.60-4.52 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.92 (1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.88-1.58 (4H, m), 1.56-1.20 (15H, m)。

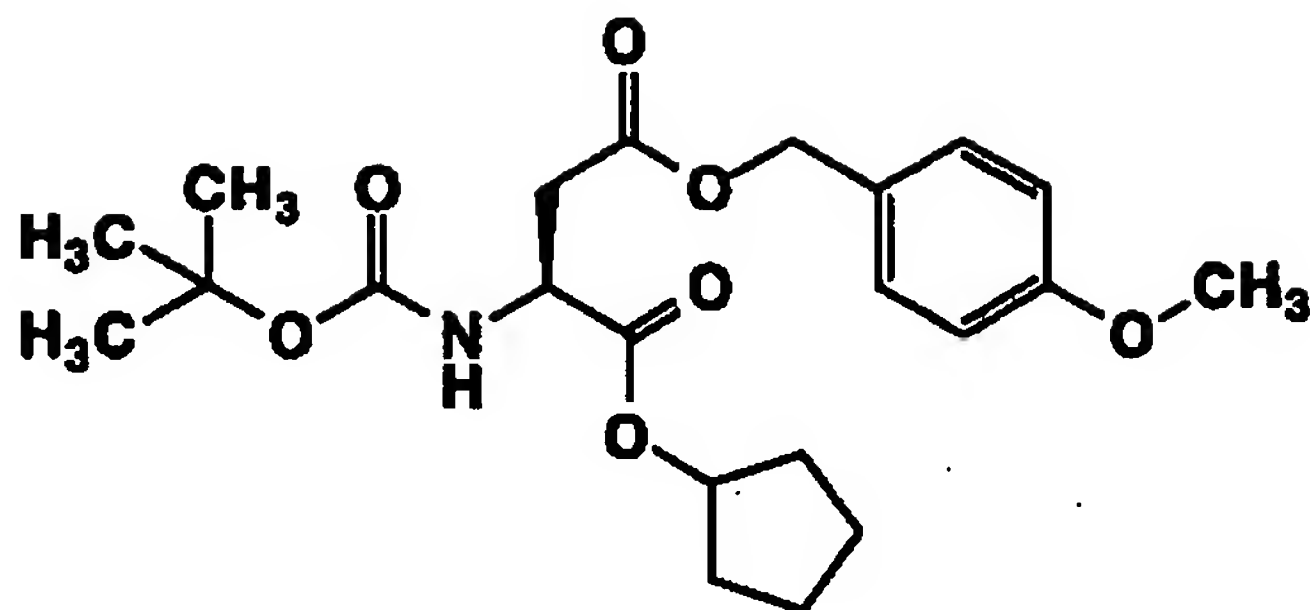
15

### 実施例 2 (12)

(2S) - 3 - (4-メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル

20



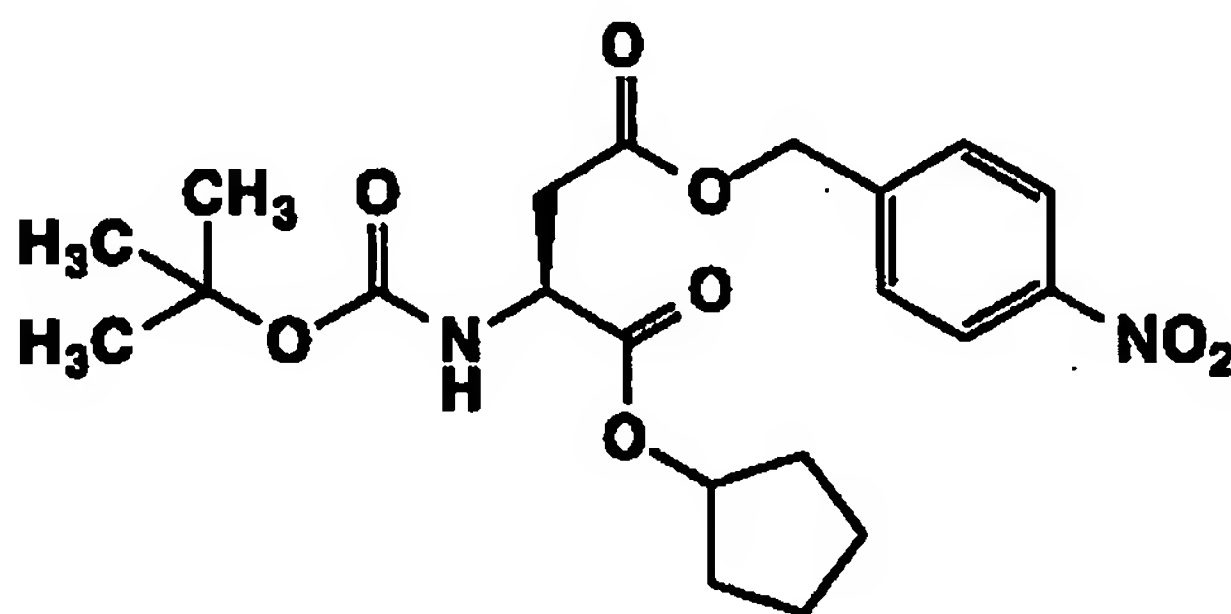


TLC: Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 5.47 (1H, d, J=8.4Hz), 5.21-5.16 (1H, m), 5.05 (2H, s), 4.54-4.45 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.76 (1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 1.88-1.51 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

### 実施例 2 (13)

(2S) - 3 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t-ブトキシ  
カルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル



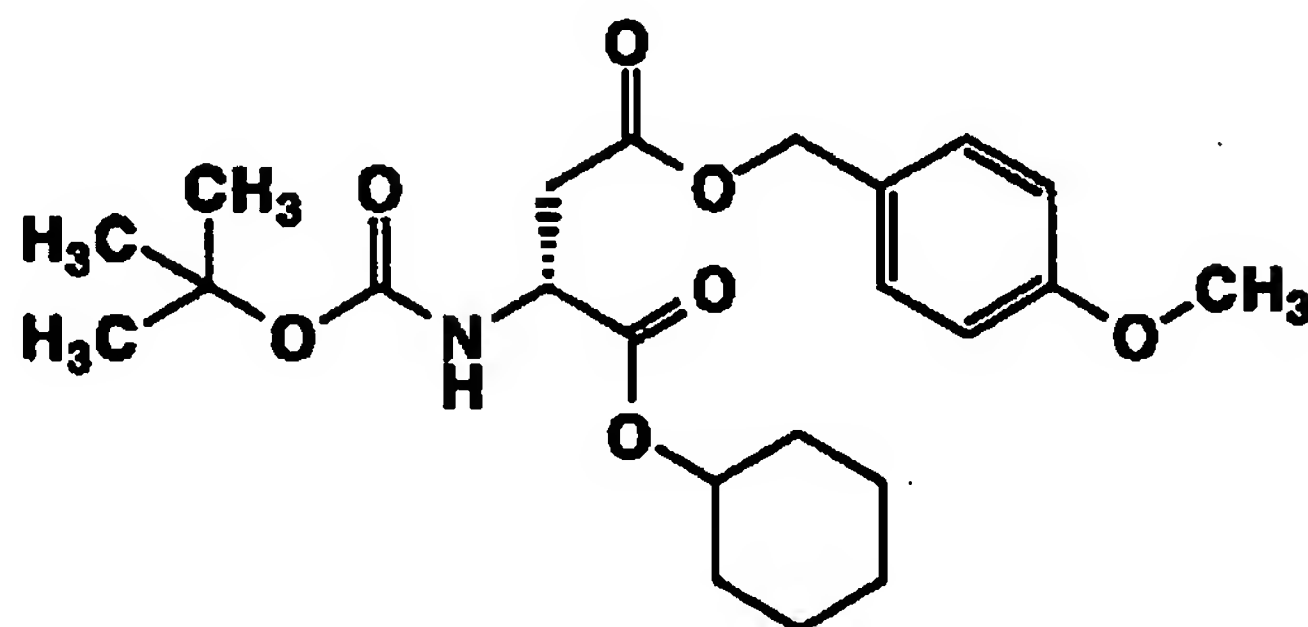
TLC: Rf 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 5.44 (1H, d, J=8.4Hz), 5.22-5.17 (3H, m), 4.59-4.50 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.92 (1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.94-1.52 (8H, m), 1.44 (9H, s)。



実施例 2 (14)

(2R) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1);

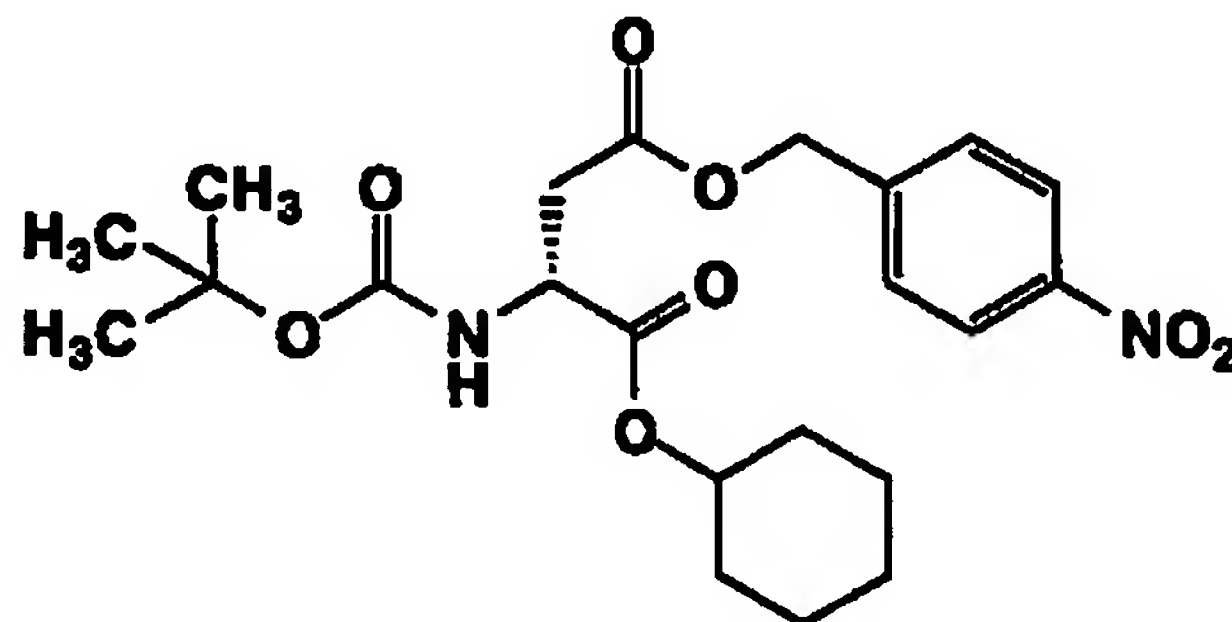
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 5.48 (1H, d, J=8.6Hz), 5.05 (2H, s), 4.84-4.72 (1H, m), 4.57-4.47 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.02 (1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.82 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.85-1.60 (4H, m), 1.56-1.27 (15H, m).

10

実施例 2 (15)

(2R) - 3 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル

15





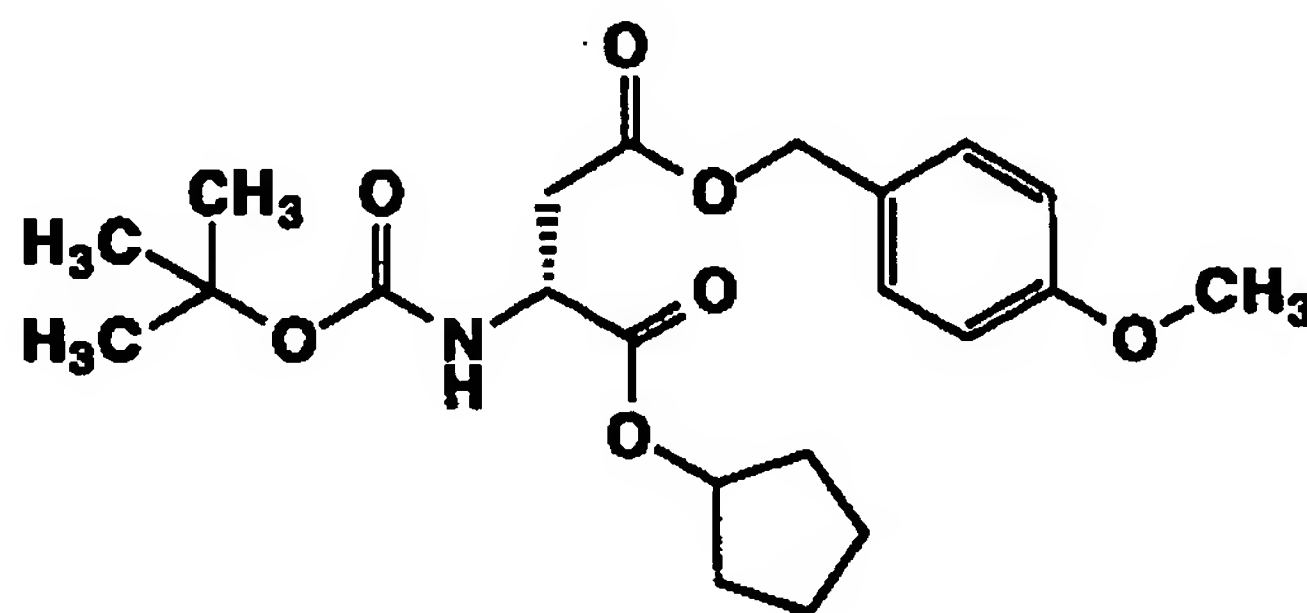
TLC: Rf 0.18 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz), 5.48 (1H, d, J=8.0Hz), 5.22 (2H, s), 4.86-4.74 (1H, m), 4.60-4.52 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.92 (1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.88-1.58 (4H, m), 1.56-1.20 (15H, m)。

5

### 実施例 2 (16)

(2R)-3-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル



10

TLC: Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 5.47 (1H, d, J=8.4Hz), 5.21-5.16 (1H, m), 5.05 (2H, s), 4.54-4.45 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.76 (1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 1.88-1.51 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

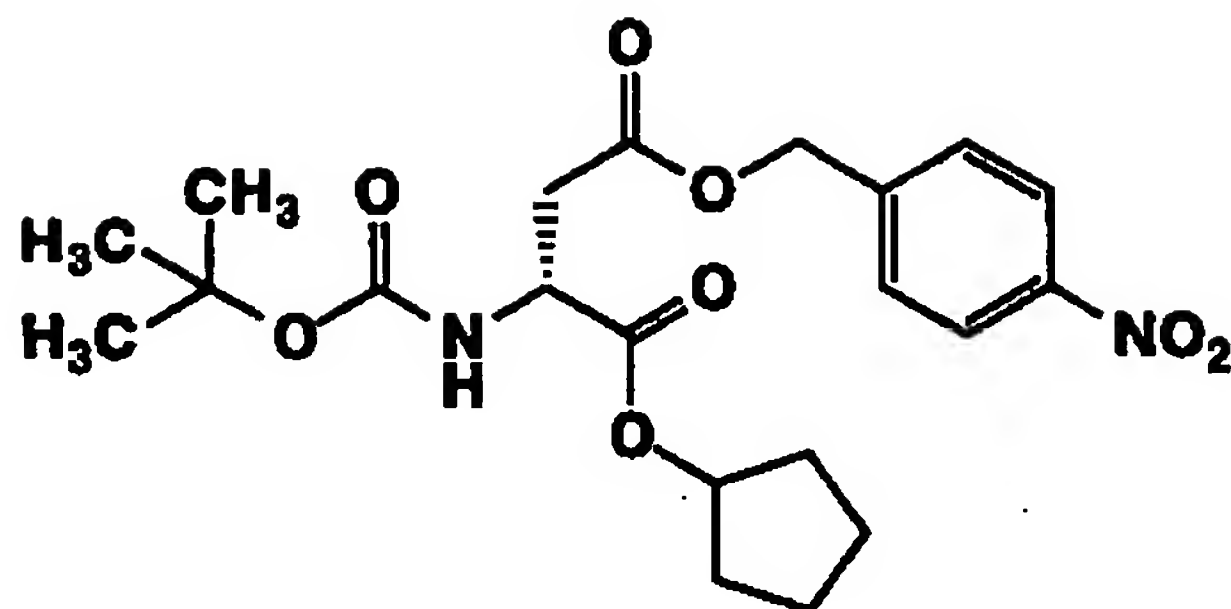
15

### 実施例 2 (17)

(2R)-3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル

20



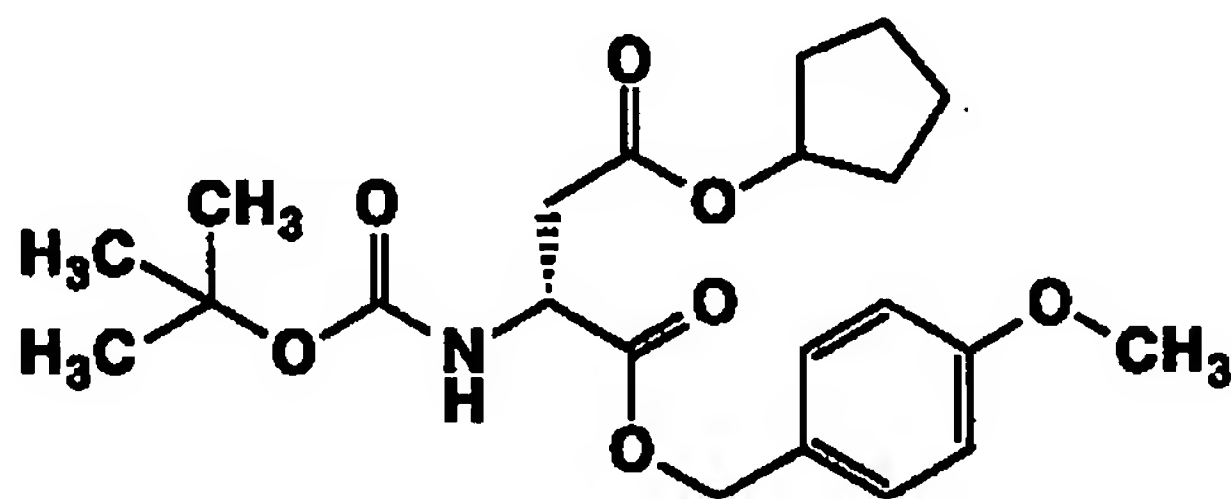


TLC: Rf 0.15 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 5.44 (1H, d, J=8.4Hz), 5.22-5.17 (3H, m), 4.59-4.50 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.92 (1H, dd, J=5.0, 16.8Hz), 1.94-1.52 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

#### 実施例 2 (18)

(2R)-3-シクロペンチルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニル  
10 ルアミノプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル



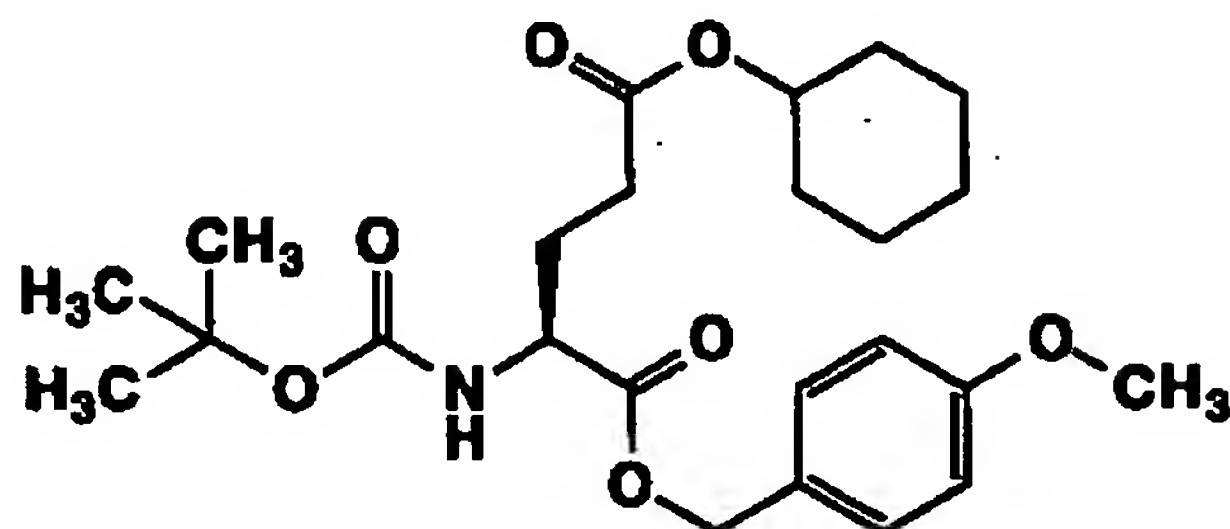
TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=1:5);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (2H, d, J=9Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 5.48 (1H, d, J=8Hz), 5.20-5.03 (3H, m), 4.63-4.48 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J=18, 5Hz), 2.77 (1H, dd, J=18, 5Hz), 1.90-1.48 (8H, m), 1.43 (9H, s)。

#### 実施例 2 (19)



(2S) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル



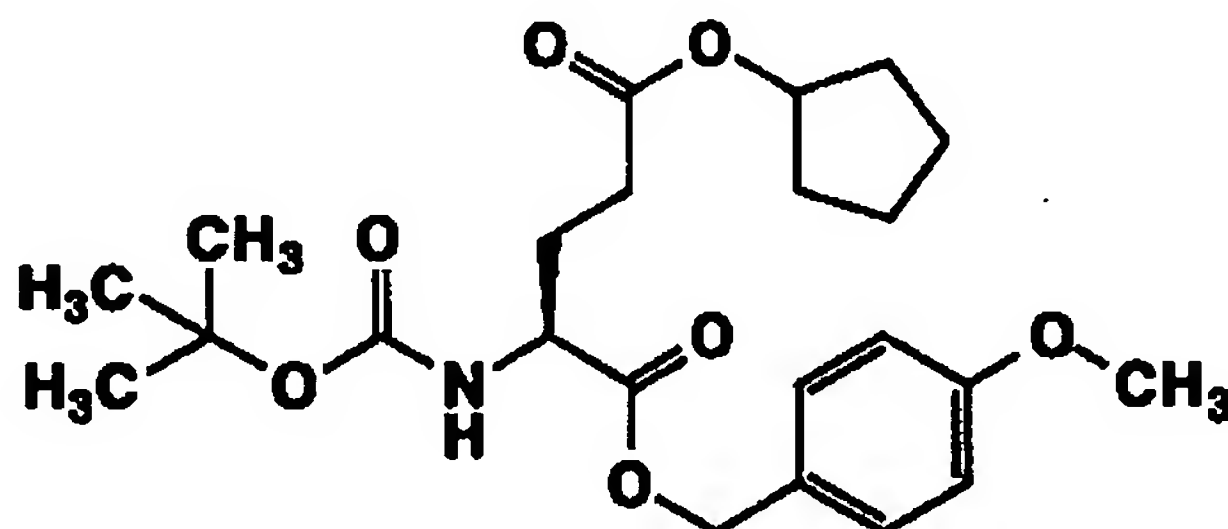
5

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.22 (2H, d, J=9Hz), 6.81 (2H, d, J=9Hz), 5.12-4.95 (3H, m),  
 4.75-4.59 (1H, m), 4.33-4.15 (1H, m), 3.74 (3H, s), 2.40-1.05 (14H, m), 1.35 (9H, s)。

#### 10 実施例 2 (20)

(2S) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル



15

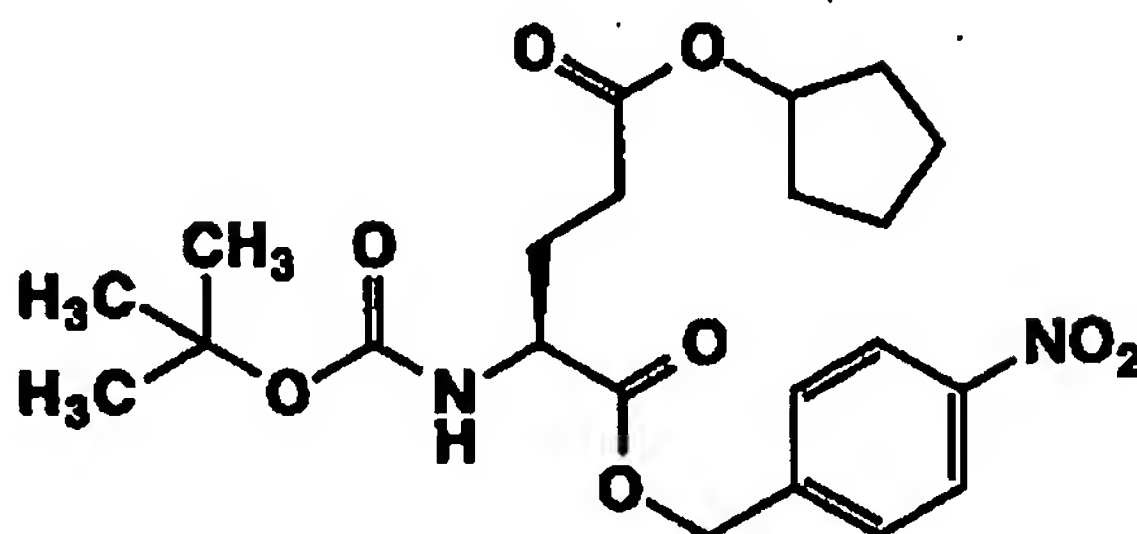
TLC: Rf 0.17 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.29 (2H, d, J=9Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 5.20-5.03 (4H, m),  
 4.40-4.23 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.40-1.48 (12H, m), 1.42 (9H, s)。



実施例 2 (21)

(2S) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノブタン酸・4 - ニトロベンジルエステル



5

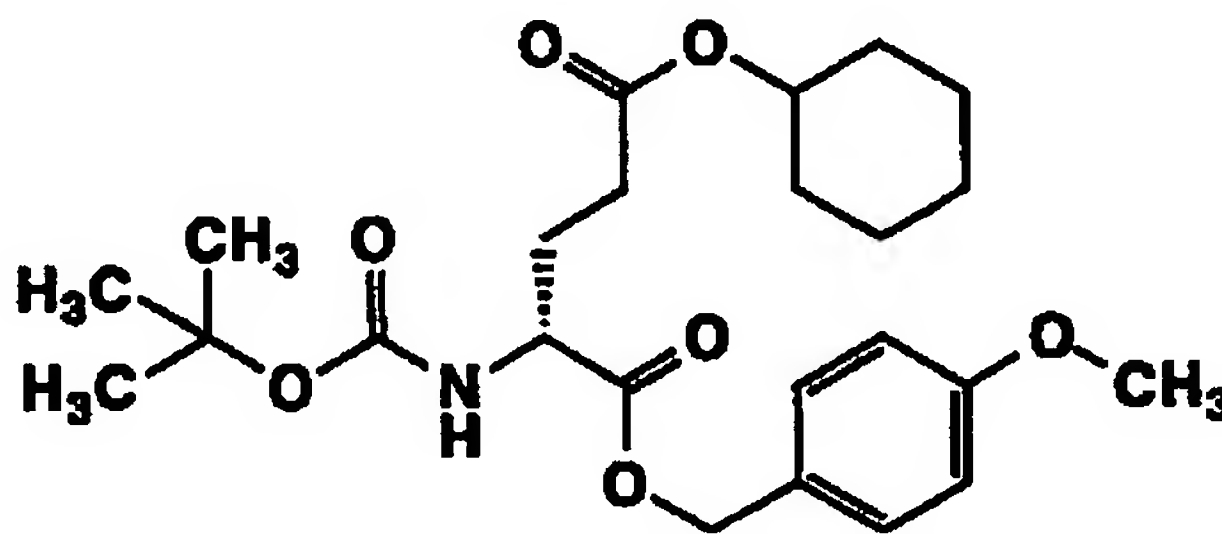
TLC : Rf 0.16 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.23 (2H, d, J=9Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 5.27 (2H, s), 5.21-5.05 (2H, m), 4.47-4.28 (1H, m), 2.46-1.49 (12H, m), 1.44 (9H, s)。

10

実施例 2 (22)

(2R) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル



15

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 5.17-5.04 (3H, m), 4.79-4.69 (1H, m), 4.39-4.25 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.43-2.29 (2H, m), 2.24-2.05 (1H, m), 2.03-1.53 (7H, m), 1.51-1.27 (13H, m)。

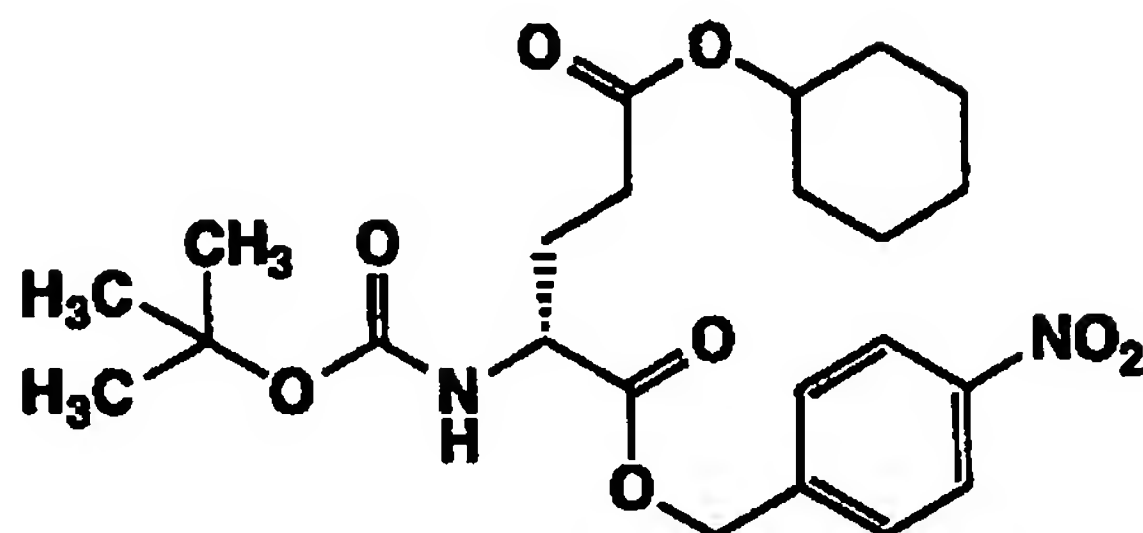
20



実施例 2 (23)

(2R) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノブタン酸・4 - ニトロベンジルエステル

5



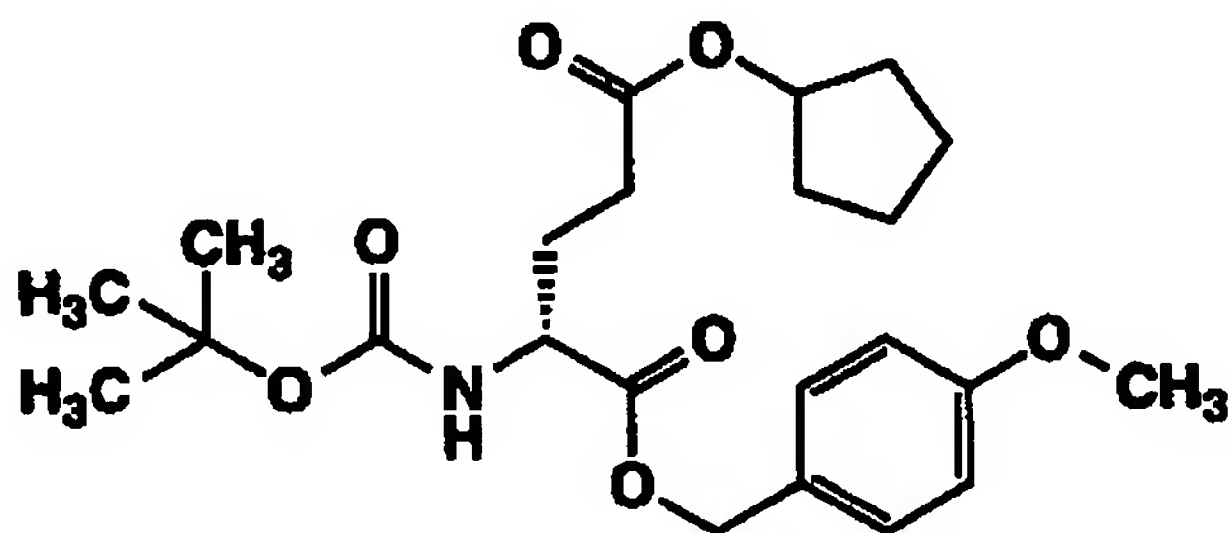
TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 5.29 (2H, s),

10 5.12 (1H, d, J=9.0Hz), 4.81-4.69 (1H, m), 4.45-4.34 (1H, m), 2.48-2.35 (2H, m),  
 2.30-2.11 (1H, m), 2.07-1.53 (7H, m), 1.51-1.28 (13H, m)。

実施例 2 (24)

(2R) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 15 ルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル



TLC: Rf 0.34 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1);

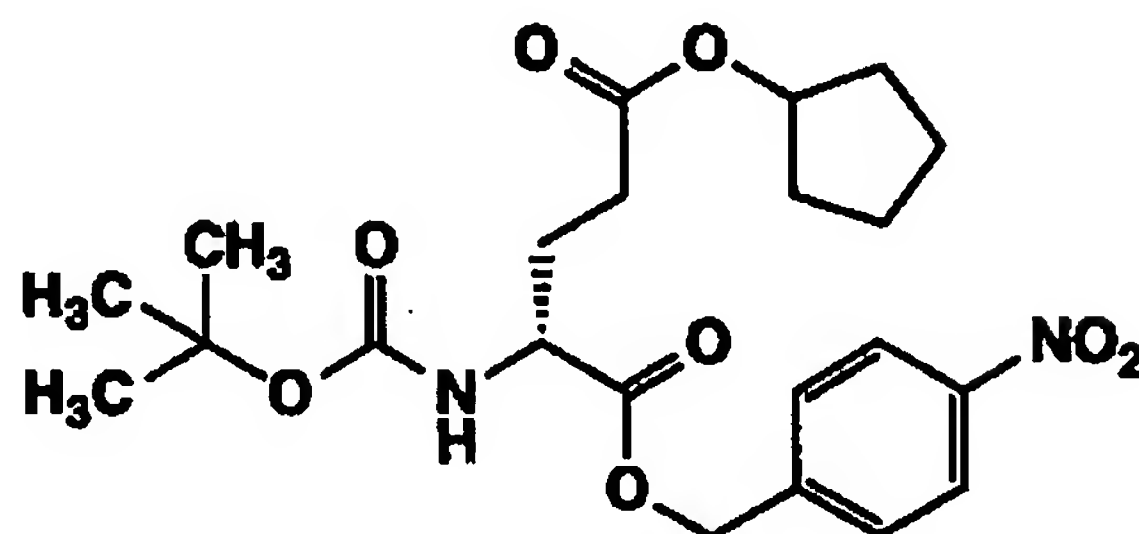
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 5.19-5.04 (4H,



m), 4.37-4.26 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.44-2.27 (2H, m), 2.23-2.04 (1H, m), 2.00-1.57 (9H, m), 1.43 (9H, s)。

### 実施例 2 (25)

- 5 (2R) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4 - ニトロベンジルエステル

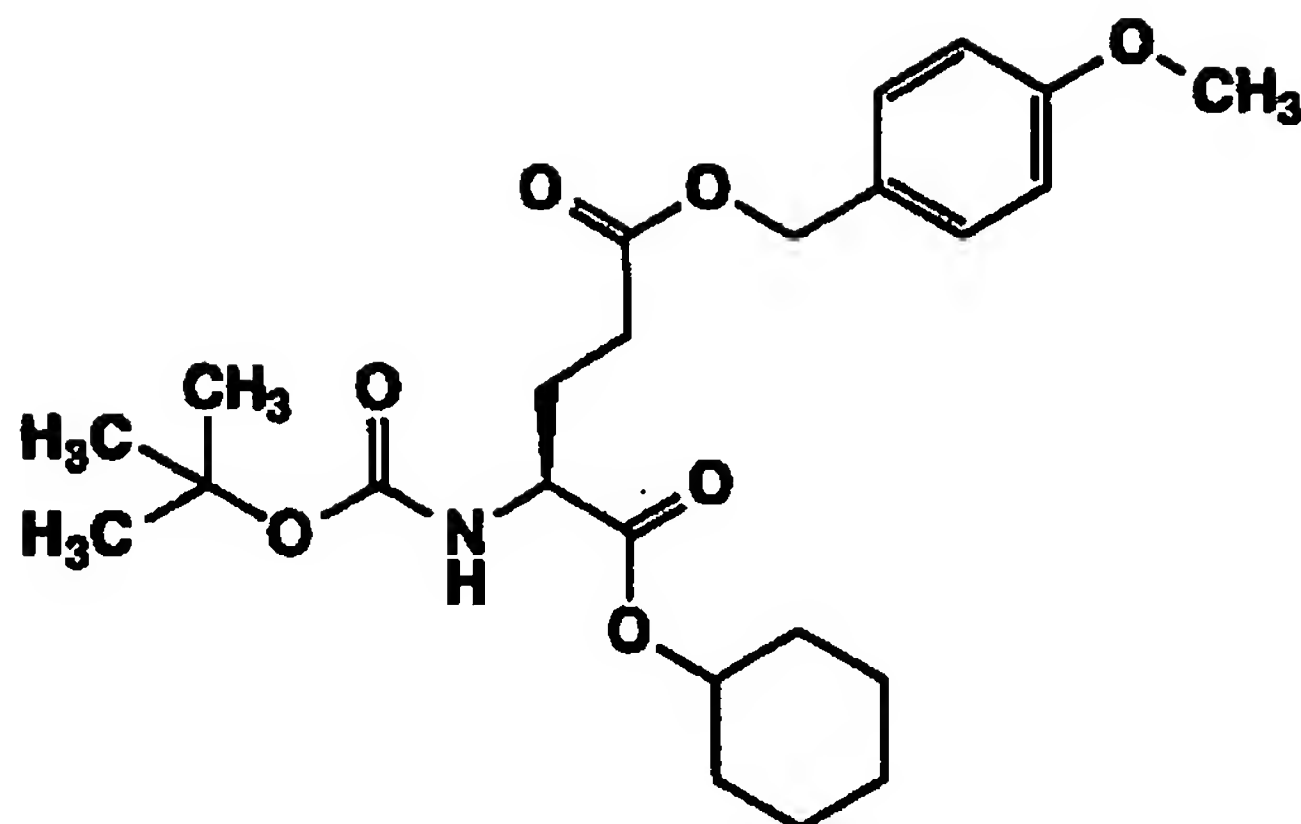


- 10 TLC: Rf 0.21 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1);  
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 5.27 (2H, s), 5.20-5.09 (2H, m), 4.43-4.33 (1H, m), 2.50-2.33 (2H, m), 2.28-2.10 (1H, m), 2.06-1.52 (9H, m), 1.43 (9H, s)。

### 15 実施例 2 (26)

- (2S) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル





TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

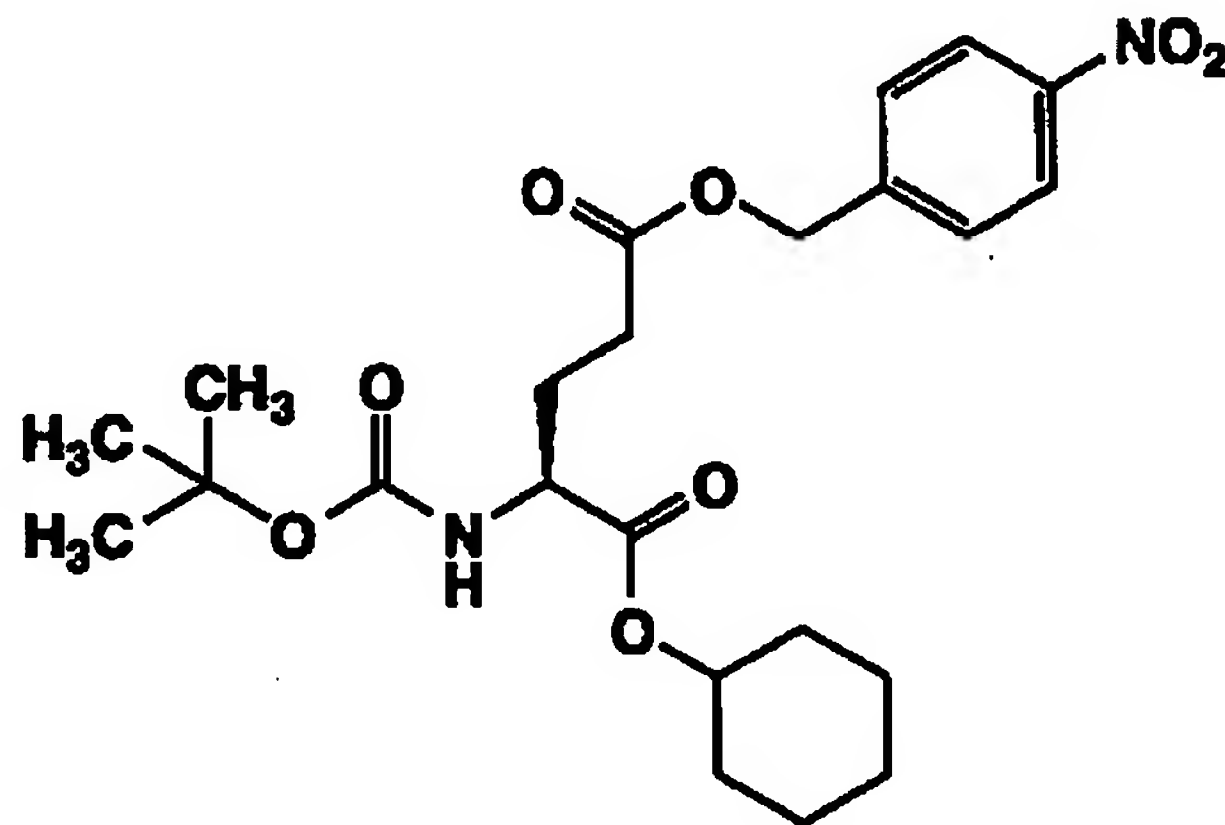
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.20 (2H, m), 6.94-6.81 (2H, m), 5.12-5.00 (1H, m), 5.05

5 (2H, s), 4.84-4.74 (1H, m), 4.36-4.20 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.47-1.22 (23H, m)。

### 実施例 2 (27)

(2S) - 4 - (4-ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t-ブトキシ  
カルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル

10



TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.29-8.18 (2H, m), 7.56-7.46 (2H m), 7.52 (2H, d, J=8.8Hz),

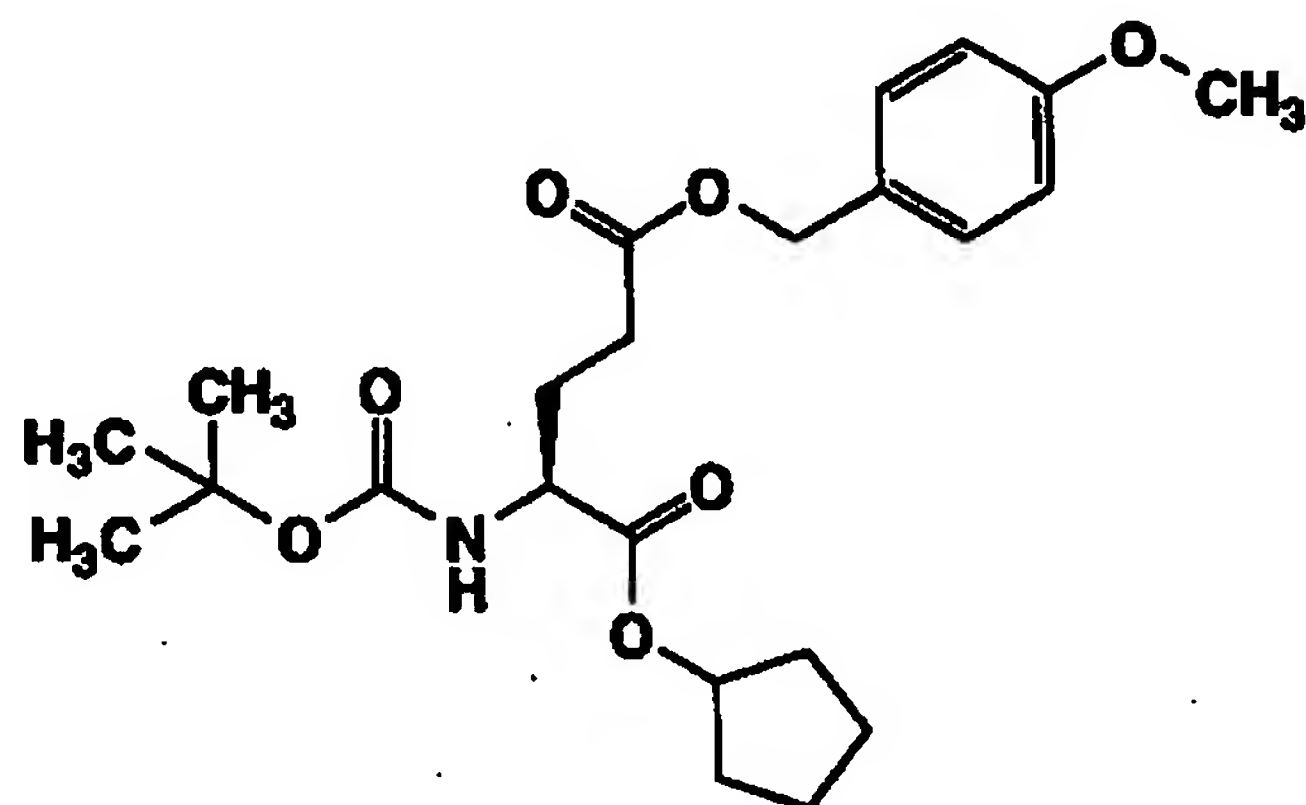
15 5.30-5.05 (3H, m), 4.86-4.75 (1H, m), 4.37-4.25 (1H, m), 2.64-2.38 (2H, m), 2.33-



2.13 (1H, m), 2.06-1.17 (20H, m)。

### 実施例 2 (28)

- (2S) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル



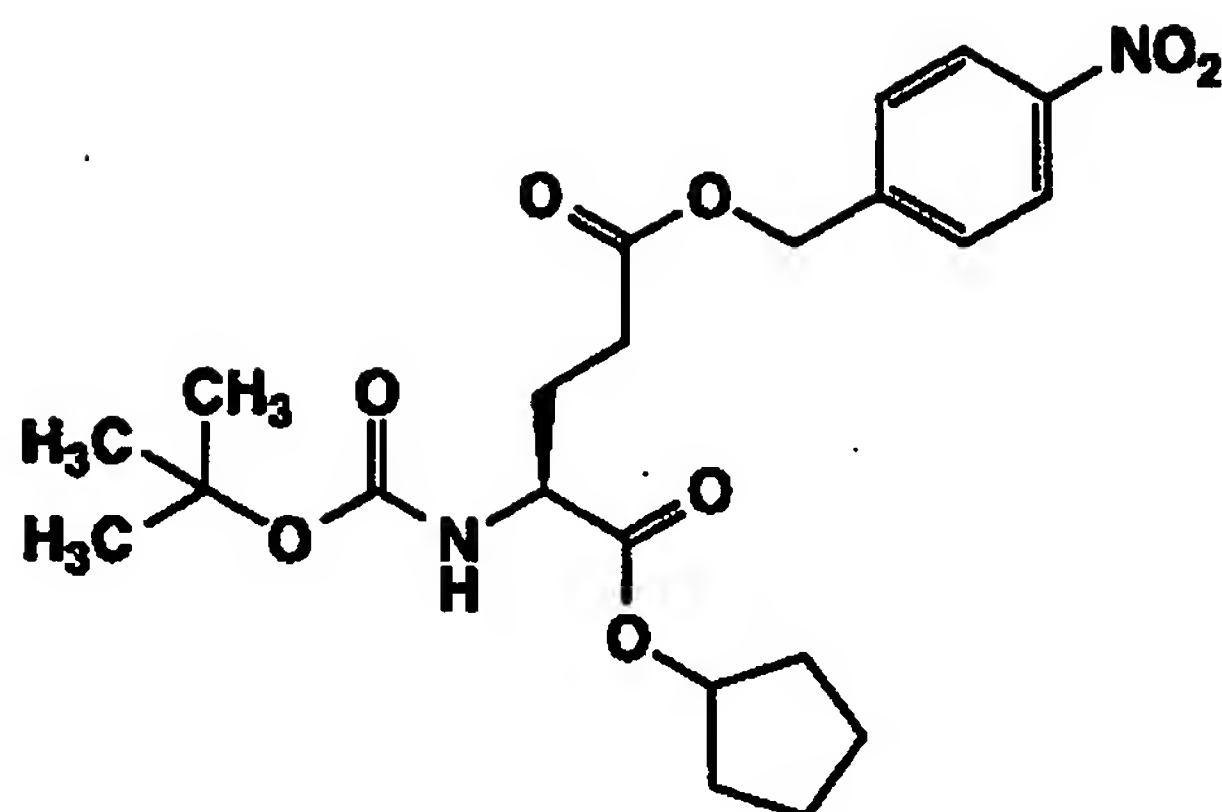
TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28 (2H, d, J=11.2Hz), 6.89 (2H, d, J=11.2Hz), 5.24-5.20 (1H, m), 5.13-5.01 (1H, m), 5.05 (2H, s), 4.31-4.21 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.47-1.59 (12H, m), 1.43 (9H, s)。

### 実施例 2 (29)

- 15 (2S) - 4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル





TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

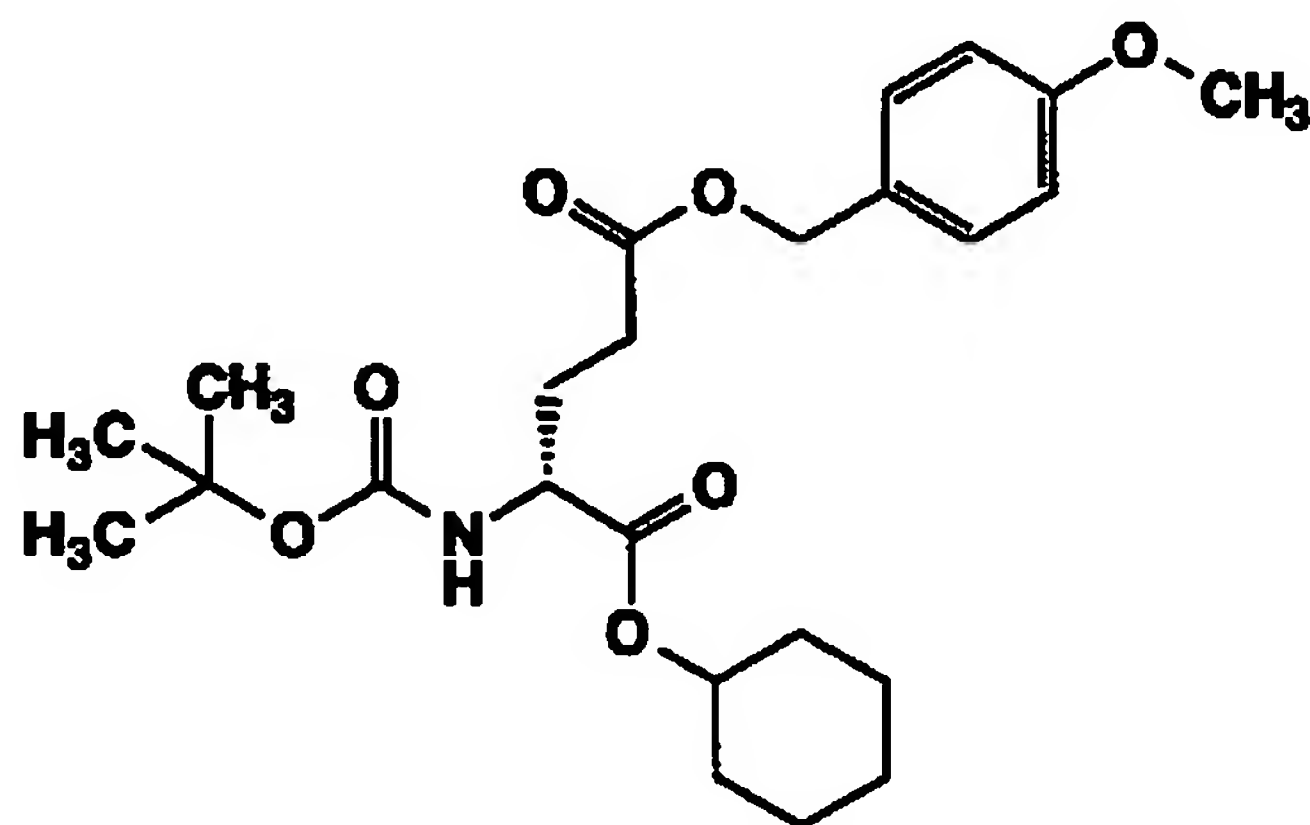
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.28-8.18 (2H, m), 7.76-7.46 (2H, m), 5.25-5.06 (2H, m), 5.22

5 (2H, s), 4.35-4.24 (1H, m), 2.55-2.47 (2H, m), 2.40-1.53 (10H, m), 1.44 (9H, s)。

### 実施例 2 (30)

(2R) - 4 - (4-メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル

10



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.33-7.23 (2H, m), 6.93-6.84 (2H, m), 5.12-5.00 (1H, m), 5.05

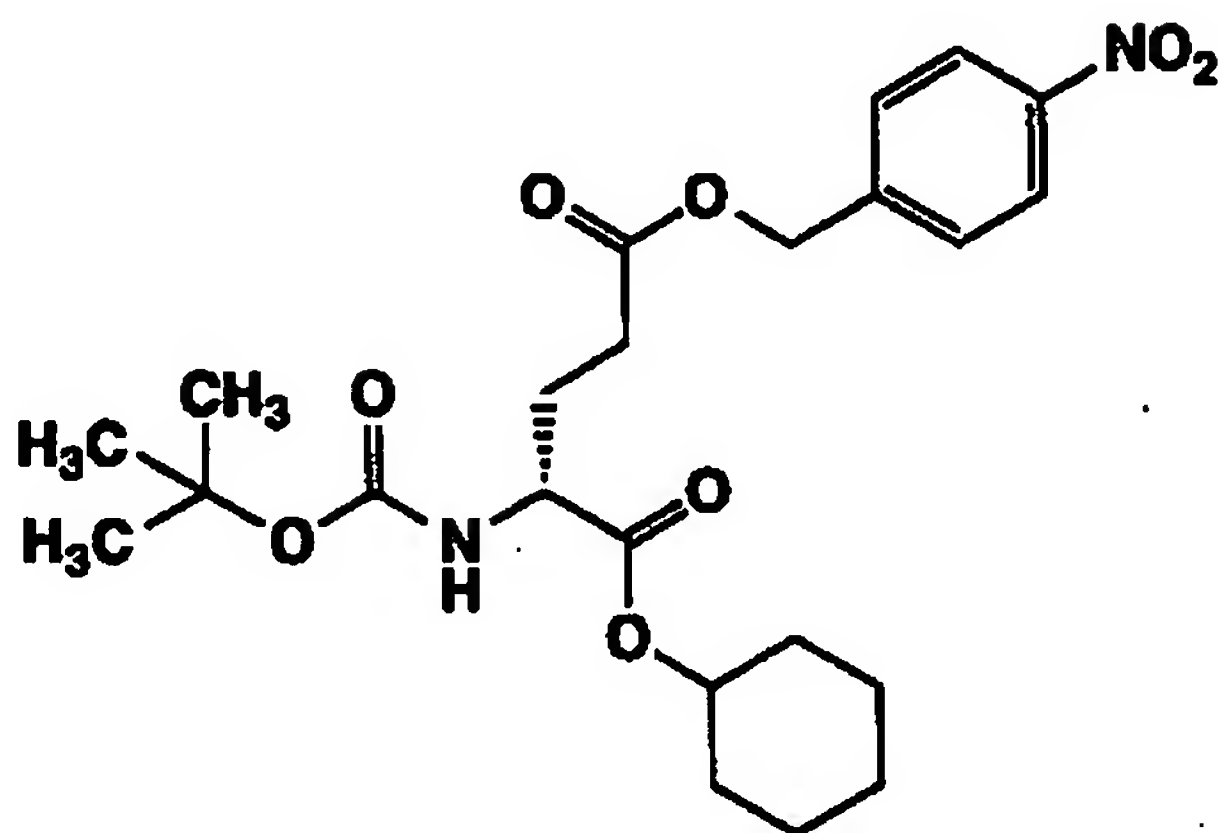
15 (2H, s), 4.84-4.74 (1H, m), 4.36-4.20 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.47-1.22 (23H, m)。



実施例 2 (3 1)

(2 R) - 4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシ  
カルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル

5



TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.26-8.18 (2H, m), 7.56-7.46 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.15-5.06

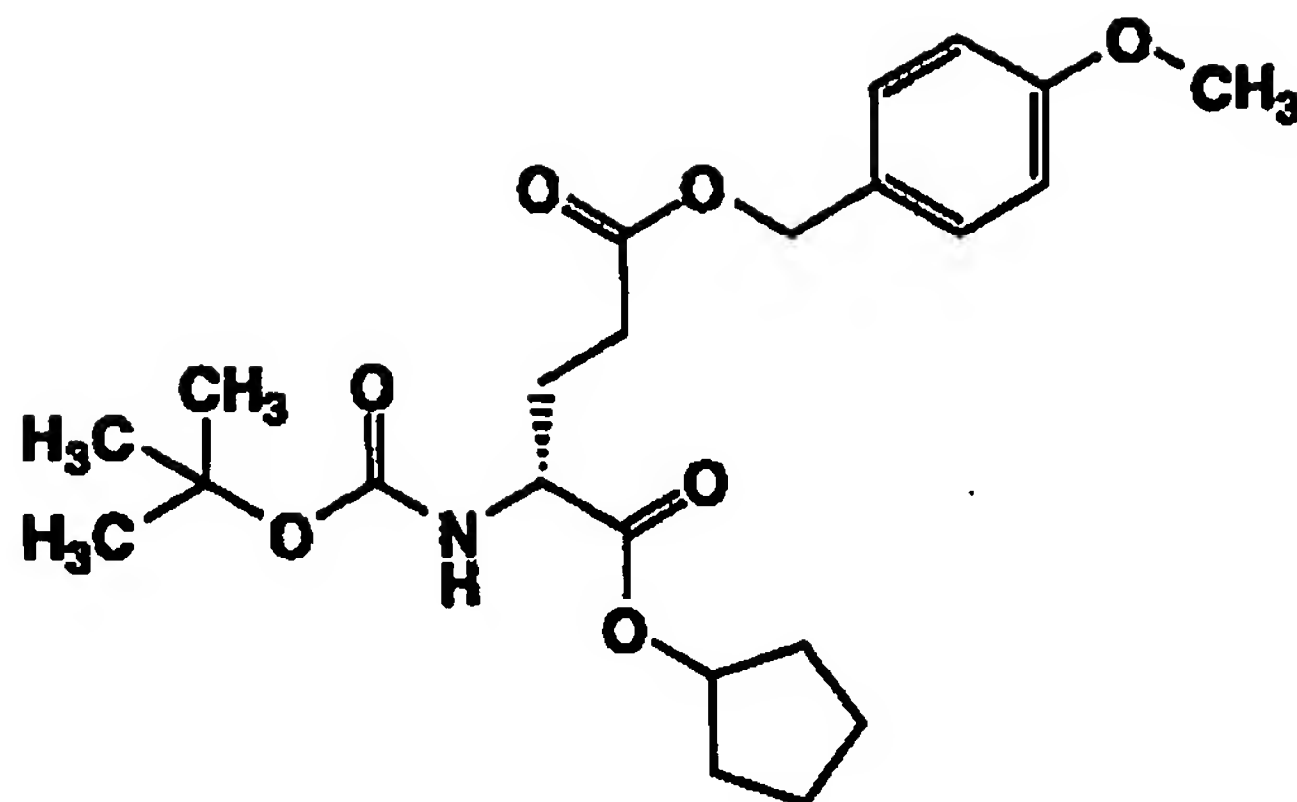
10 (1H, m), 4.86-4.75 (1H, m), 4.37-4.25 (1H, m), 2.56-1.20 (23H, m)。

実施例 2 (3 2)

(2 R) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシ  
シカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル

15





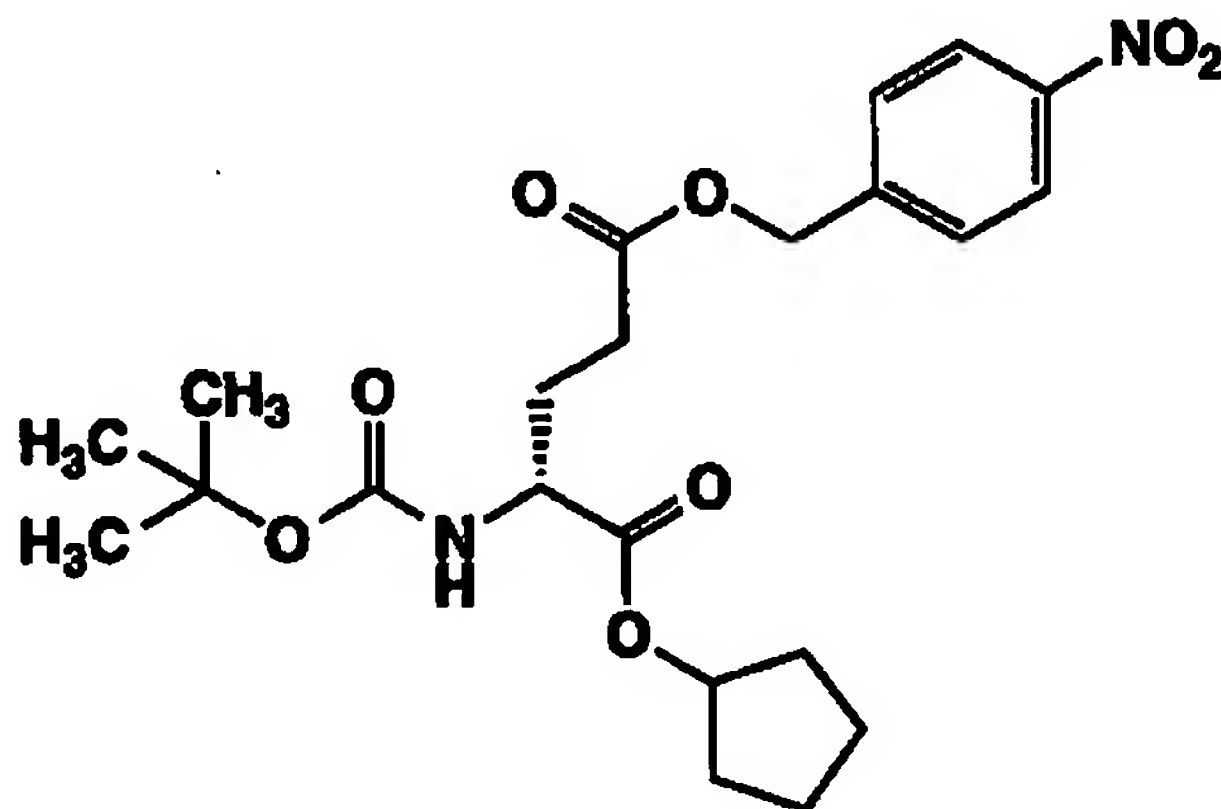
TLC : Rf 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.33-7.24 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=11.2Hz), 6.93-6.84 (2H, m),

5 6.89 (2H, d, J=11.2Hz), 5.24-5.03 (2H, m), 5.05 (2H, s), 4.31-4.21 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.47-1.59 (12H, m), 1.43 (9H, s)。

### 実施例 2 (33)

(2R) - 4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシ  
10 カルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル



TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 4) ;

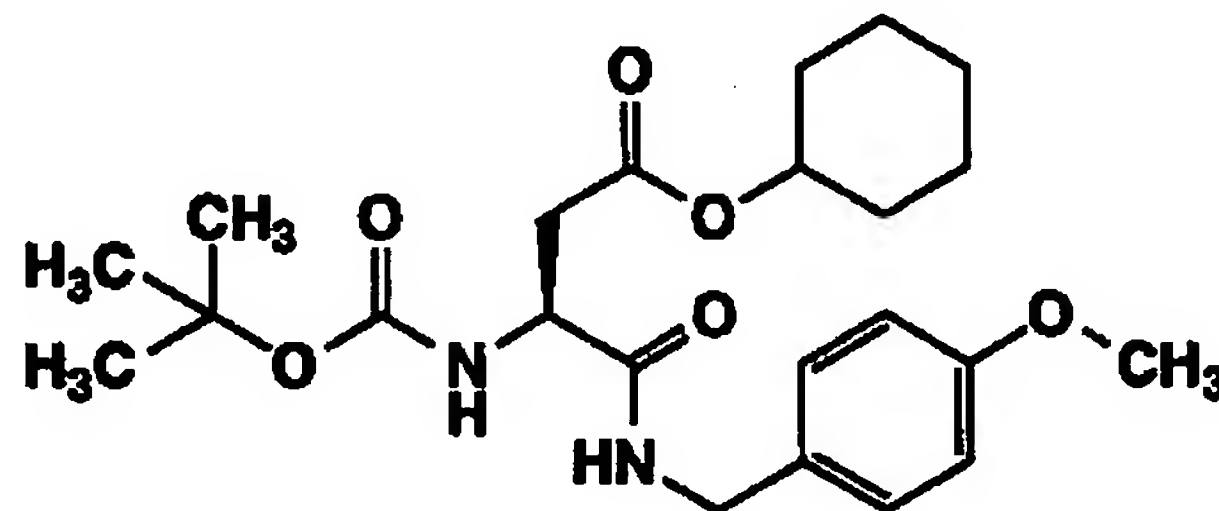
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.25-8.18 (2H, m), 7.55-7.47 (2H, m), 5.25-5.06 (2H, m), 5.22



(2H, s), 4.35-4.24 (1H, m), 2.55-2.47 (2H, m), 2.31-1.53 (10H, m), 1.44 (9H, s)。

### 実施例 2 (3 4)

- (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボ  
5 ニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

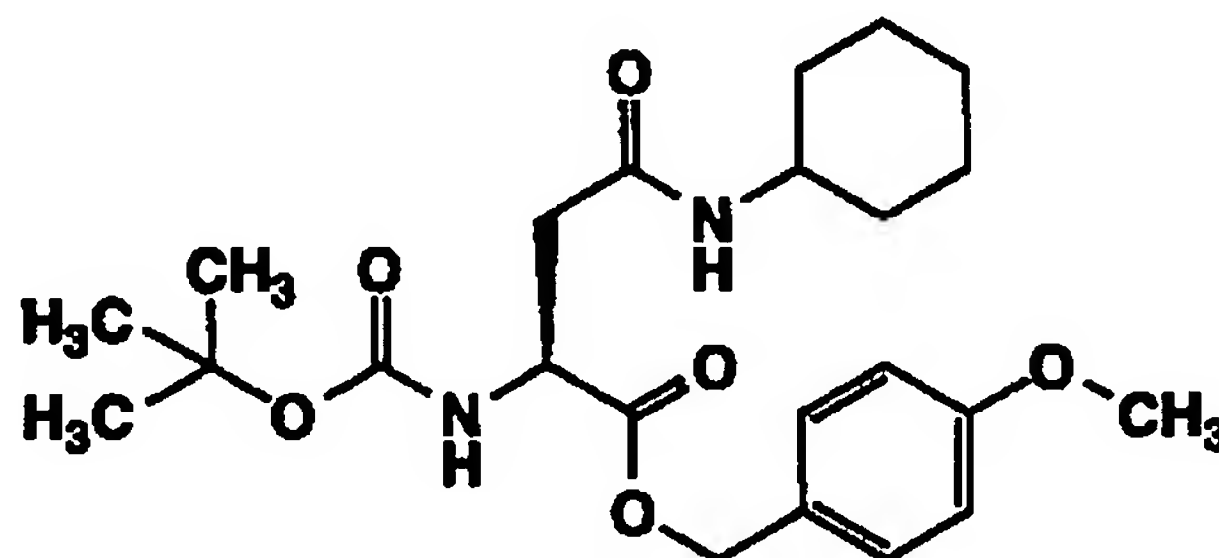


TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.18 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 6.85-6.67 (1H, m), 5.80-5.58 (1H, m), 4.83-4.67 (1H, m), 4.60-4.40 (1H, m), 4.43-4.25 (2H, m), 3.79 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=18, 5Hz), 2.68 (1H, dd, J=18, 5Hz), 1.95-1.60 (5H, m), 1.60-1.10 (5H, m), 1.42 (9H, s)。

### 15 実施例 2 (3 5)

- (2 S) - 3 - シクロヘキシルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルア  
ミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



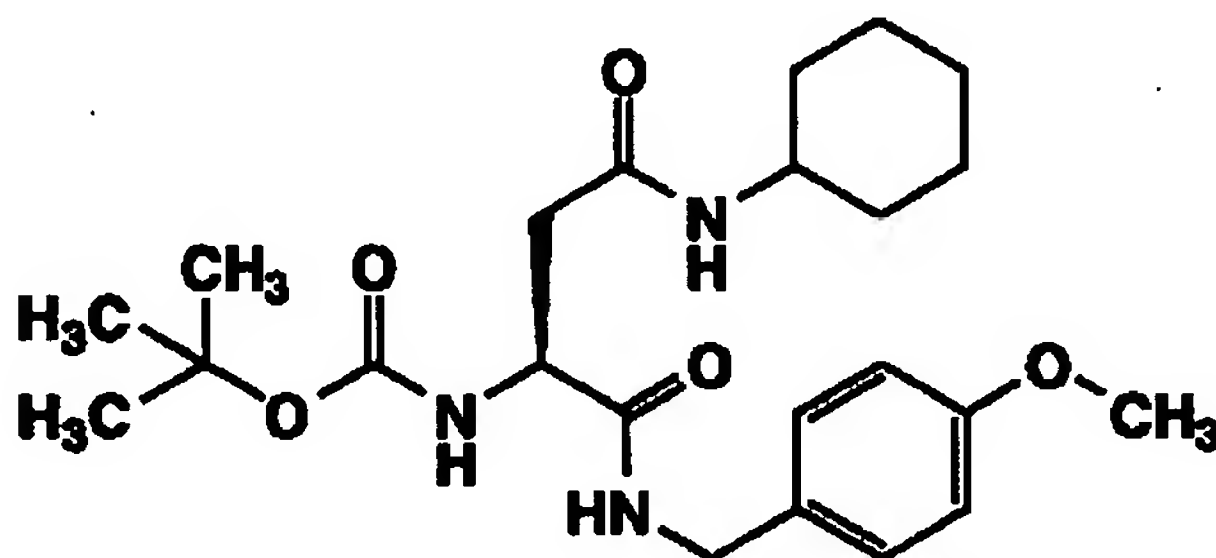


TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28 (2H, d, J=9Hz), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 5.85-5.70 (1H, m),  
5.53-5.35 (1H, m), 5.14 (1H, d, J=12Hz), 5.10 (1H, d, J=12Hz), 4.55-4.43 (1H, m),  
5 3.80 (3H, s), 3.78-3.58 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J=15, 5Hz), 2.66 (1H, dd, J=15, 5Hz),  
1.95-1.48 (5H, m), 1.48-0.94 (5H, m), 1.42 (9H, s)。

### 実施例 2 (36)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルカルバモイル  
10 - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



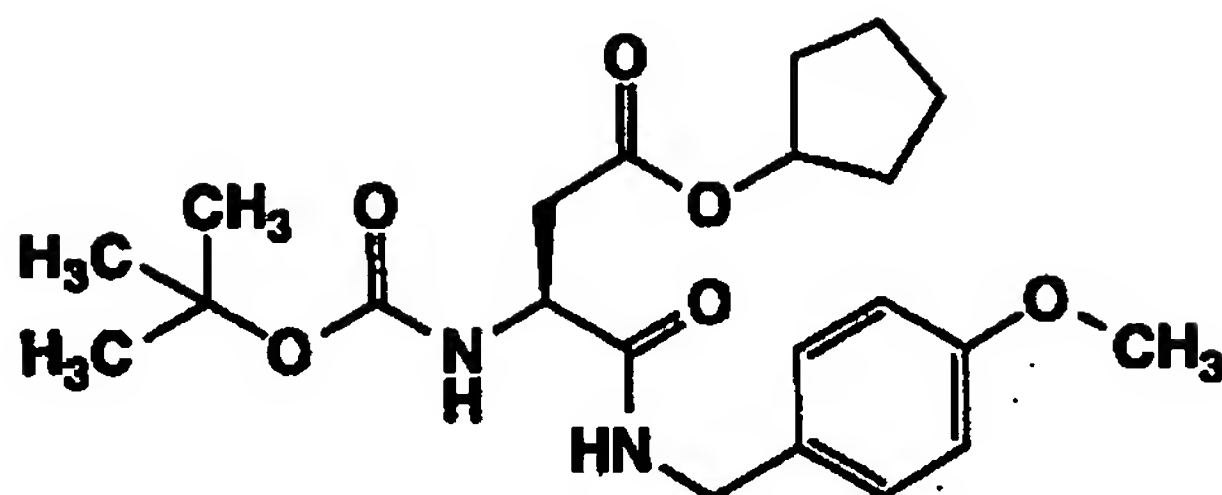
TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.10 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=9Hz), 6.84 (2H, d, J=9Hz),  
6.33-6.15 (1H, m), 5.87-5.70 (1H, m), 4.53-4.40 (1H, m), 4.36 (2H, d, J=6Hz), 3.79  
(3H, s), 3.78-3.58 (1H, m), 2.84 (1H, dd, J=15, 5Hz), 2.51 (1H, dd, J=15, 5Hz),  
1.94-1.50 (5H, m), 1.50-0.97 (5H, m), 1.42 (9H, s)。

### 20 実施例 2 (37)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボ  
ニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



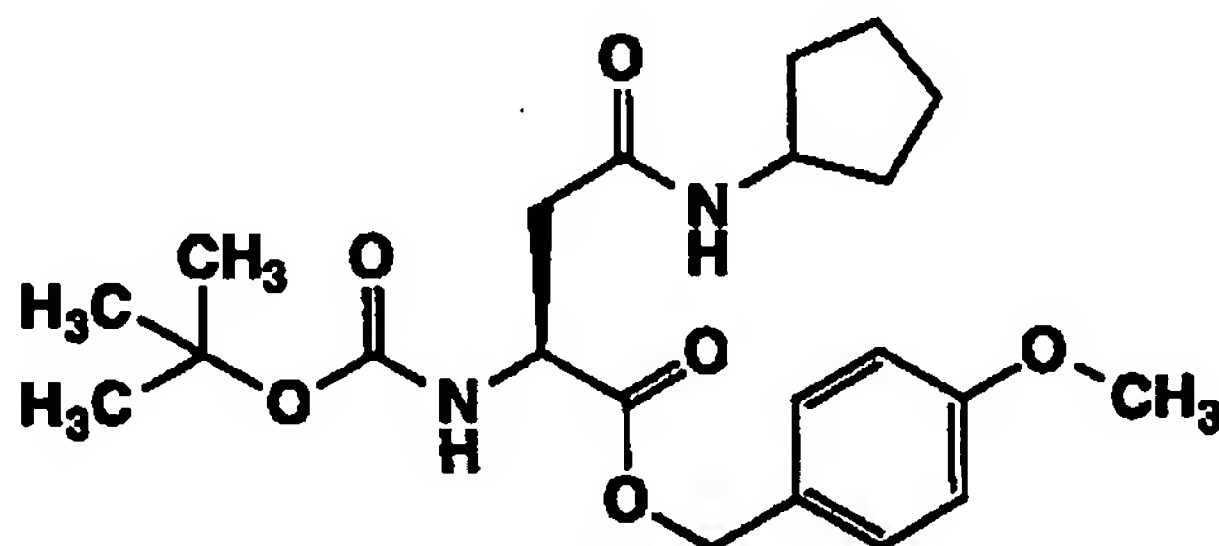


TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.18 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 6.80-6.70 (1H, m),  
 5.78-5.62 (1H, m), 5.23-5.08 (1H, m), 4.59-4.23 (3H, m), 3.80 (3H, s), 2.96 (1H, dd,  
 J=18, 5Hz), 2.65 (1H, dd, J=18, 8Hz), 1.93-1.48 (8H, m), 1.42 (9H, s)。

## 実施例 2 (38)

(2S) - 3 - シクロペンチルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルア  
 ミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



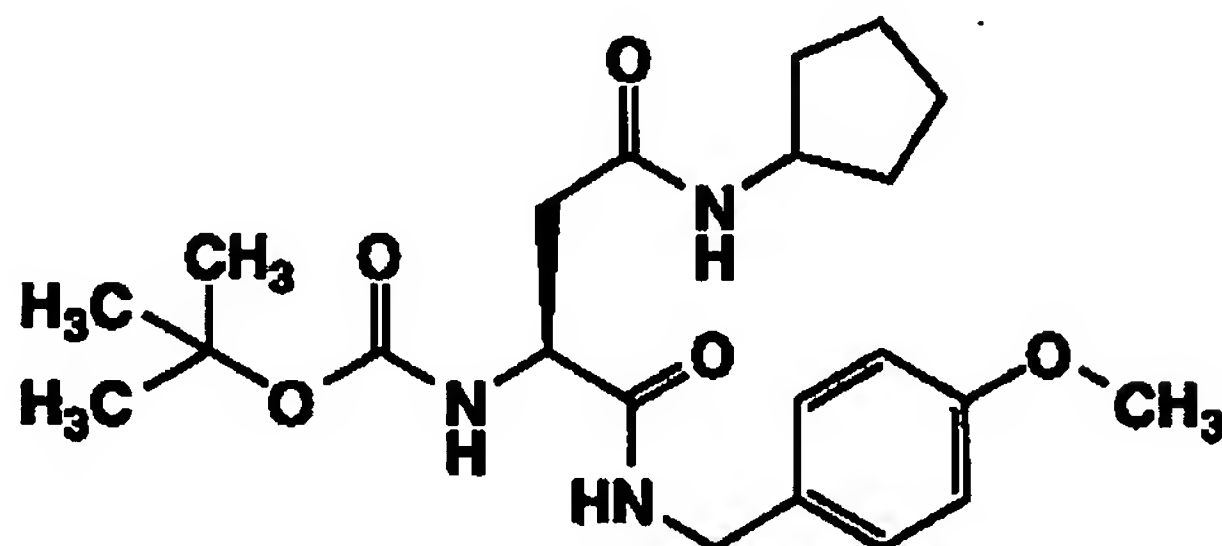
TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28 (2H, d, J=9Hz), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 5.83-5.73 (1H, m),  
 5.64-5.47 (1H, m), 5.14 (1H, d, J=12Hz), 5.09 (1H, d, J=12Hz), 4.56-4.40 (1H, m),  
 4.21-4.04 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.79 (1H, dd, J=15, 5Hz), 2.65 (1H, dd, J=15, 5Hz),  
 2.05-1.84 (2H, m), 1.75-1.48 (4H, m), 1.46-1.17 (2H, m), 1.42 (9H, s)。



実施例 2 (39)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロペンチルカルバモイル  
- 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.23-7.10 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=9Hz), 6.84 (2H, d, J=9Hz),

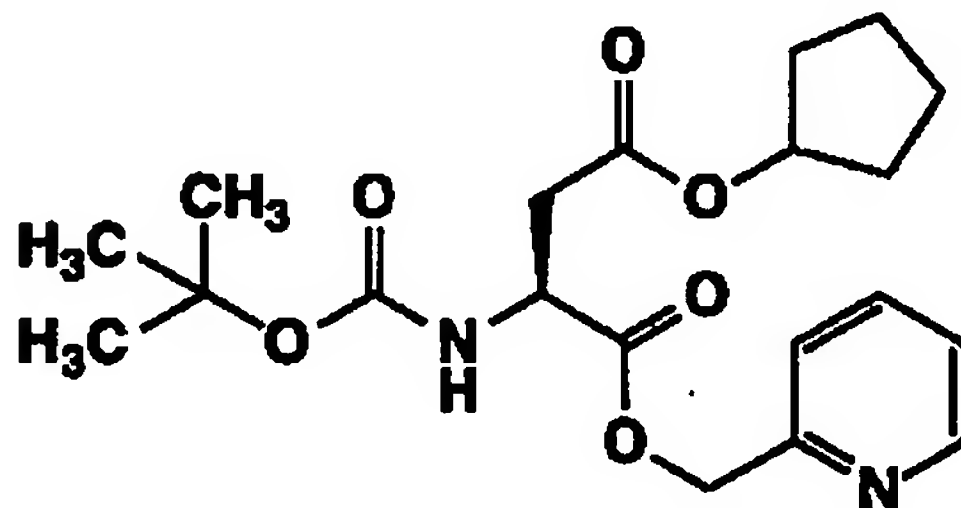
6.32-6.15 (1H, m), 6.00-5.82 (1H, m), 4.51-4.31 (3H, m), 4.20-4.03 (1H, m), 3.79

10 (3H, s), 2.83 (1H, dd, J=15, 5Hz), 2.50 (1H, dd, J=15, 8Hz), 2.05-1.80 (2H, m),

1.75-1.46 (4H, m), 1.46-1.23 (2H, m), 1.42 (9H, s)。

実施例 2 (40)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニ  
15 ルアミノプロパン酸・2 - ピリジルメチルエステル



TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

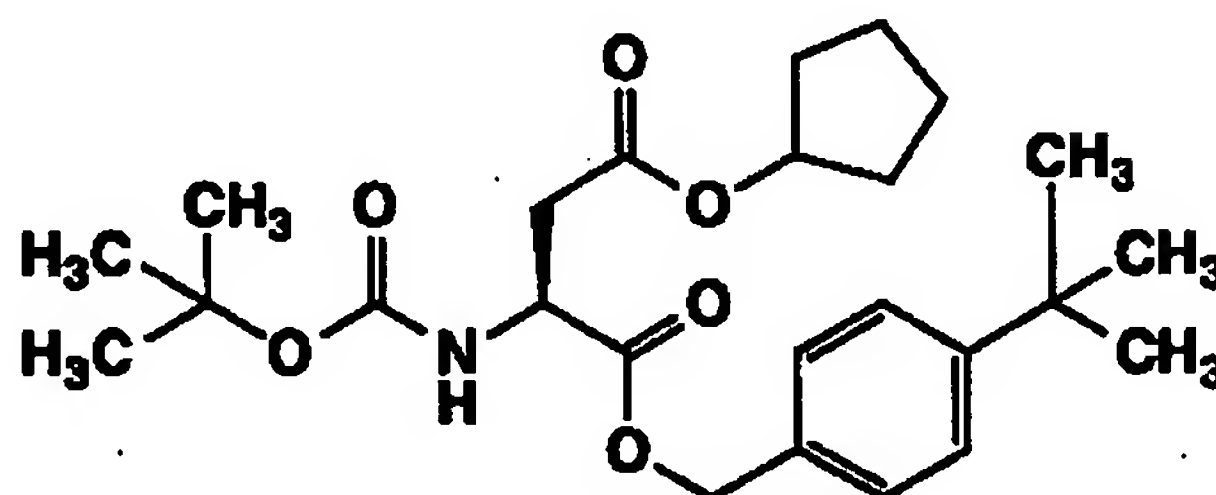
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.58 (1H, d, J=4.6Hz), 7.74-7.66 (1H, m), 7.37 (1H, d,



J=7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=4.6, 7.8Hz), 5.55 (1H, d, J=8.8Hz), 5.31 (2H, s), 5.20-5.12 (1H, m), 4.72-4.62 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.81 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.84-1.56 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

#### 5 実施例 2 (4 1)

(2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
ルアミノプロパン酸・4 - t - ブチルベンジルエステル



10

TLC: Rf 0.45 (ヘキサン: 酢酸エチル = 6: 1);

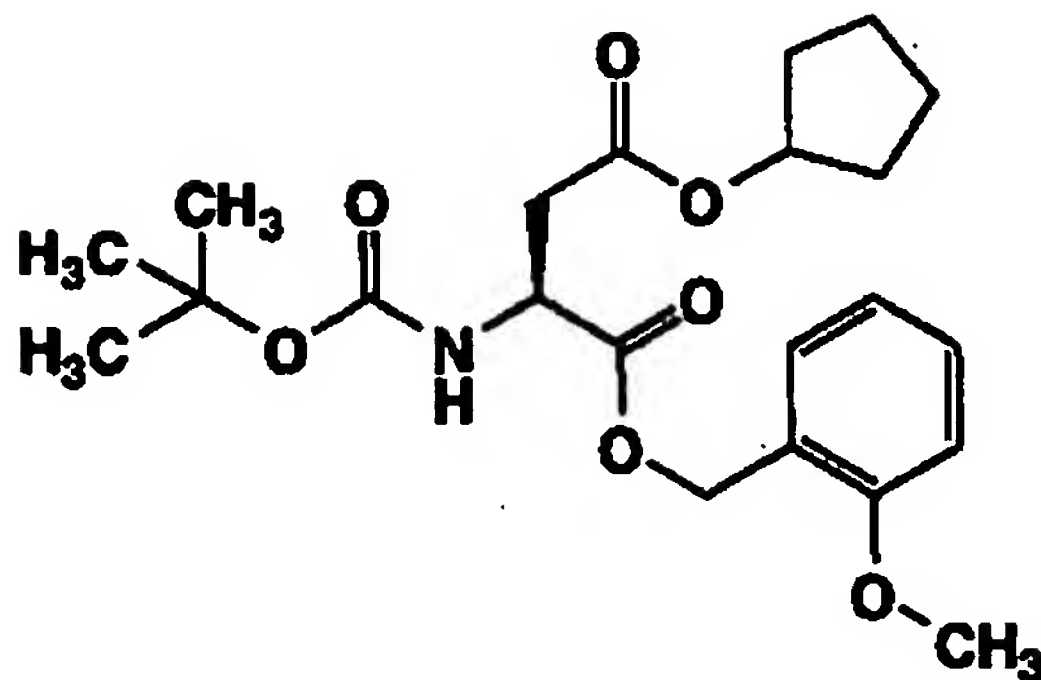
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 5.49 (1H, d, J=8.6Hz), 5.21-5.08 (3H, m), 4.62-4.53 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.77 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.76-1.52 (8H, m), 1.43 (9H, s), 1.32 (9H, s)。

15

#### 実施例 2 (4 2)

(2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
ルアミノプロパン酸・2 - メトキシベンジルエステル



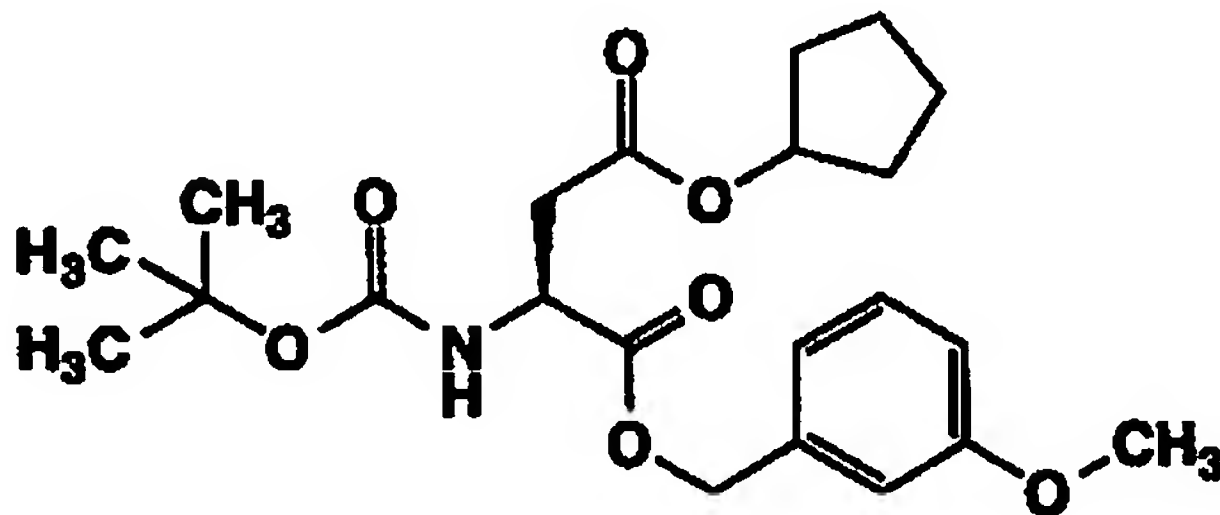


TLC: Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.26 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=6.6Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 5.50 (1H, d, J=8.8Hz), 5.23 (2H, s), 5.18-5.10 (1H, m), 4.65-4.56 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.87 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.84-1.45 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

#### 実施例 2 (43)

- 10 (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・3 - メトキシベンジルエステル



15 TLC: Rf 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

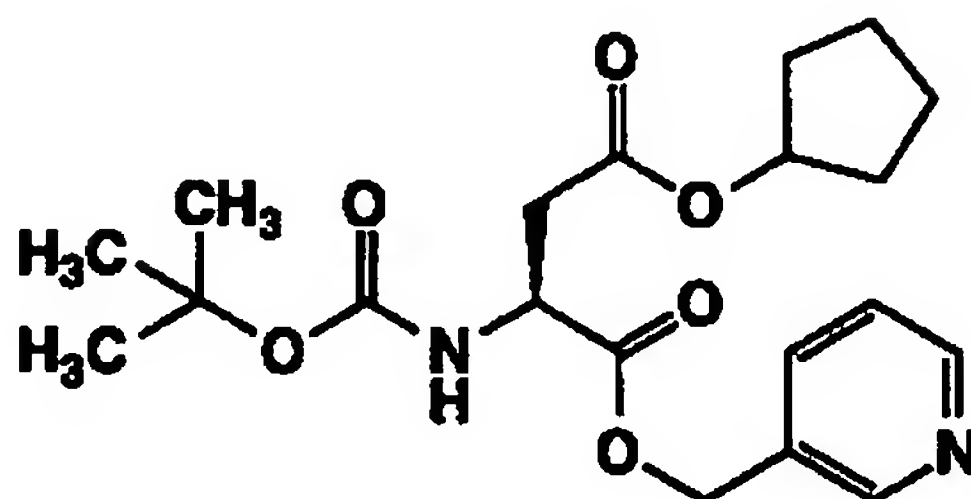
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.23 (1H, m), 6.93-6.84 (3H, m), 5.50 (1H, d, J=8.8Hz), 5.22-5.08 (3H, m), 4.64-4.54 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.77 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.86-1.50 (8H, m), 1.44 (9H, s)。



実施例 2 (44)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・3 - ピリジルメチルエステル

5

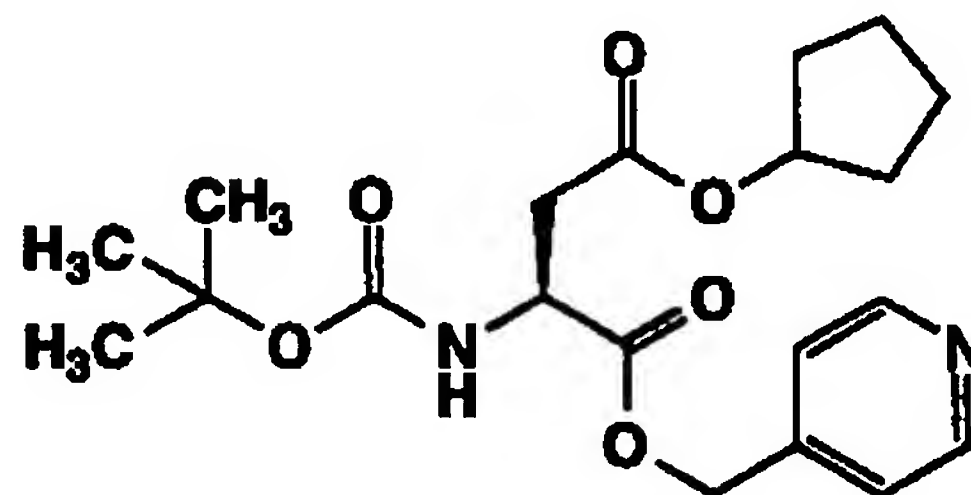


TLC: Rf 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.60-8.57 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.6Hz), 7.33-7.27 (1H, m),  
 10 5.50 (1H, d, J=9.4Hz), 5.28-5.10 (3H, m), 4.64-4.54 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J=4.8,  
 17.0Hz), 2.77 (1H, dd, J=4.8, 17.0Hz), 1.86-1.49 (8H, m), 1.43 (9H, s)。

実施例 2 (45)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 15 ルアミノプロパン酸・4 - ピリジルメチルエステル



TLC: Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1);

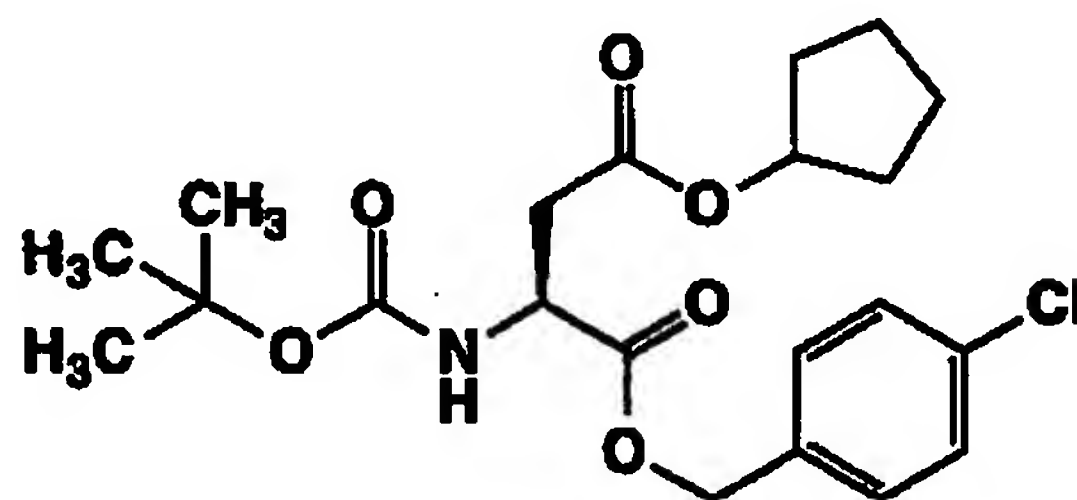
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.60 (2H, d, J=6.0Hz), 7.25 (2H, d, J=6.0Hz), 5.54 (1H, d,



$J=8.8\text{Hz}$ ), 5.28-5.12 (3H, m), 4.70-4.61 (1H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=4.8, 16.8\text{Hz}$ ), 2.80 (1H, dd,  $J=4.8, 16.8\text{Hz}$ ), 1.87-1.52 (8H, m), 1.45 (9H, s)。

### 実施例 2 (46)

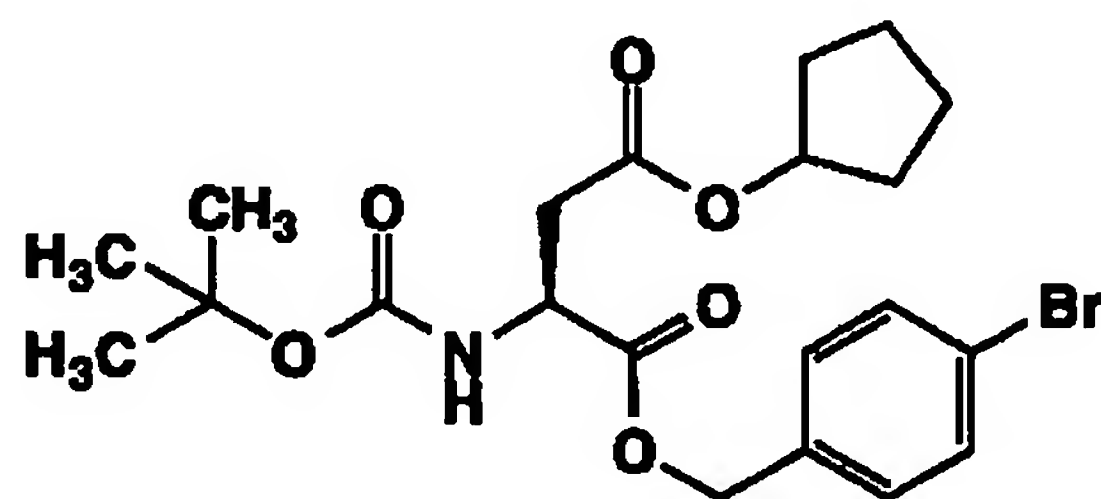
- 5 (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・4 - クロロベンジルエステル



- 10 TLC:  $R_f$  0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル = 6:1);  
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 5.49 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 5.22-5.06 (3H, m), 4.63-4.54 (1H, m), 2.96 (1H, dd,  $J=4.6, 16.8\text{Hz}$ ), 2.76 (1H, dd,  $J=4.6, 16.8\text{Hz}$ ), 1.83-1.53 (8H, m), 1.44 (9H, s)。

### 15 実施例 2 (47)

- (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・4 - ブロモベンジルエステル





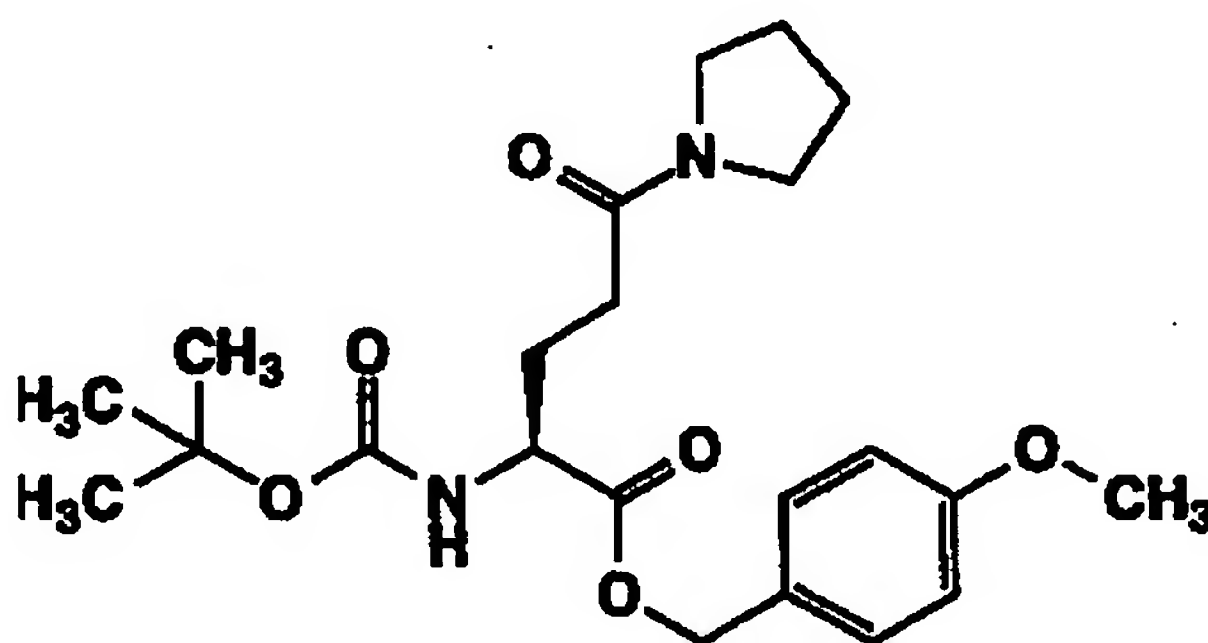
TLC: Rf 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.48 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz), 5.49 (1H, d, J=8.4Hz), 5.20-5.04 (3H, m), 4.63-4.54 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J=4.6, 17.0Hz), 2.76 (1H, dd, J=4.6, 17.0Hz), 1.83-1.52 (8H, m), 1.43 (9H, s)。

5

#### 実施例 2 (48)

(2S)-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4-メトキシベンジルエステル



10

TLC: Rf 0.33 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30 (2H, d, J=9Hz), 6.87 (2H, d, J=9Hz), 5.58-5.40 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=13Hz), 5.06 (1H, d, J=13Hz), 4.38-4.20 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.48-3.38 (2H, m), 3.32-3.20 (2H, m), 2.16-1.78 (8H, m), 1.42 (9H, s)。

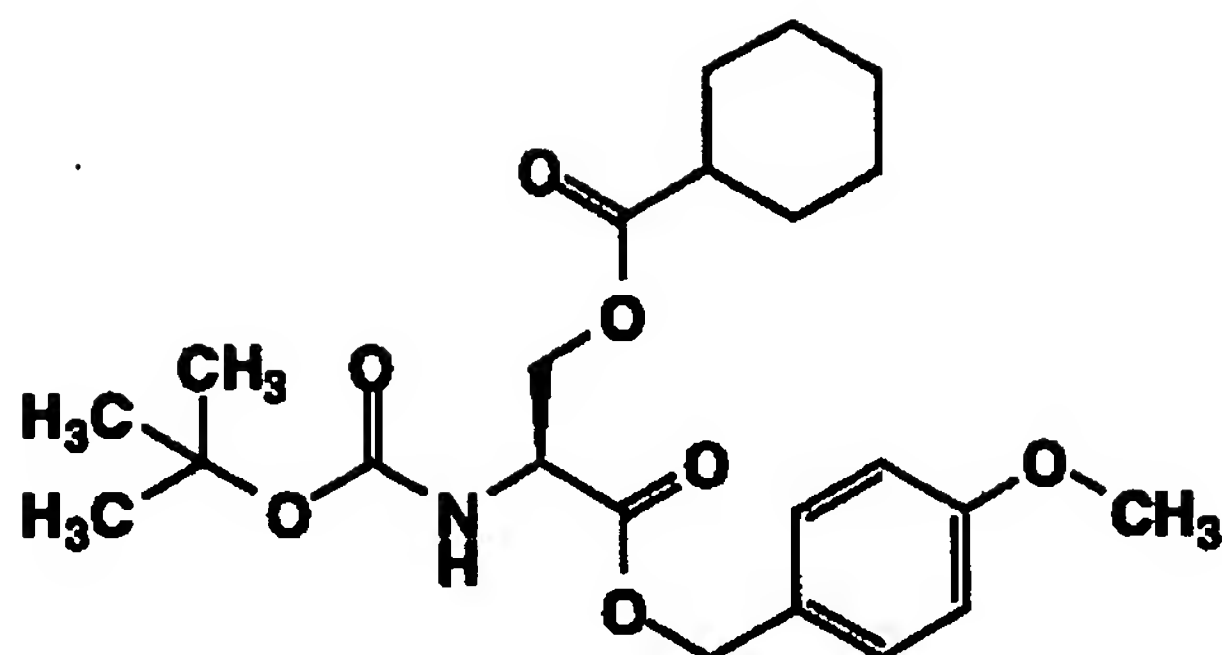
15

#### 実施例 2 (49)

(2S)-3-シクロヘキシルカルボニルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル

20



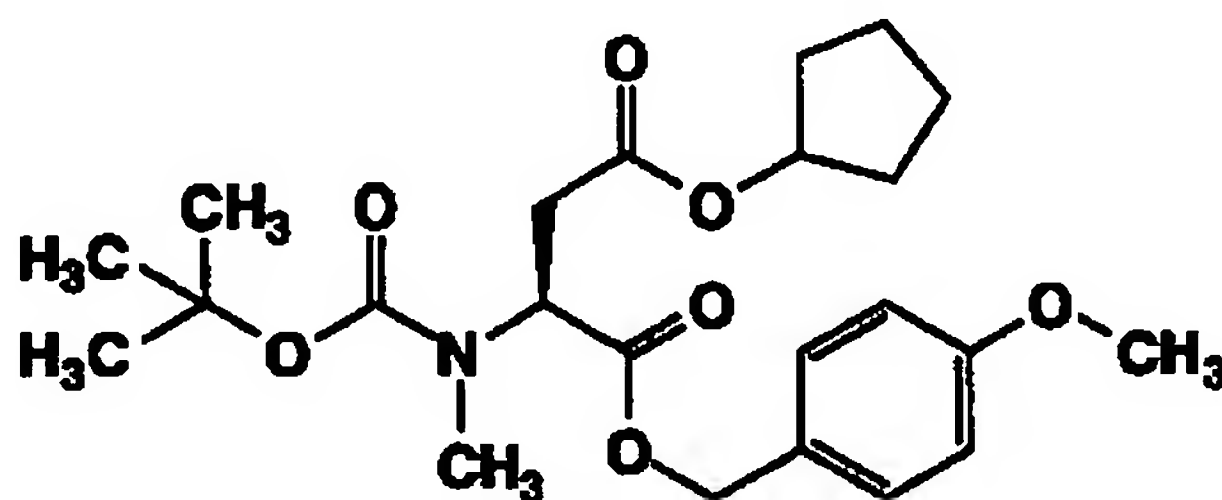


TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.29 (2H, d, J=9Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 5.28 (1H, d, J=8Hz),  
 5.14 (1H, d, J=12Hz), 5.09 (1H, d, J=12Hz), 4.64-4.52 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J=11,  
 4Hz), 4.26 (1H, dd, J=11, 4Hz), 3.81 (3H, s), 2.27-2.10 (1H, m), 1.89-1.53 (5H, m),  
 1.53-1.05 (5H, m), 1.44 (9H, s)。

#### 実施例 2 (50)

- 10 (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (N - メチル - N - t  
 - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



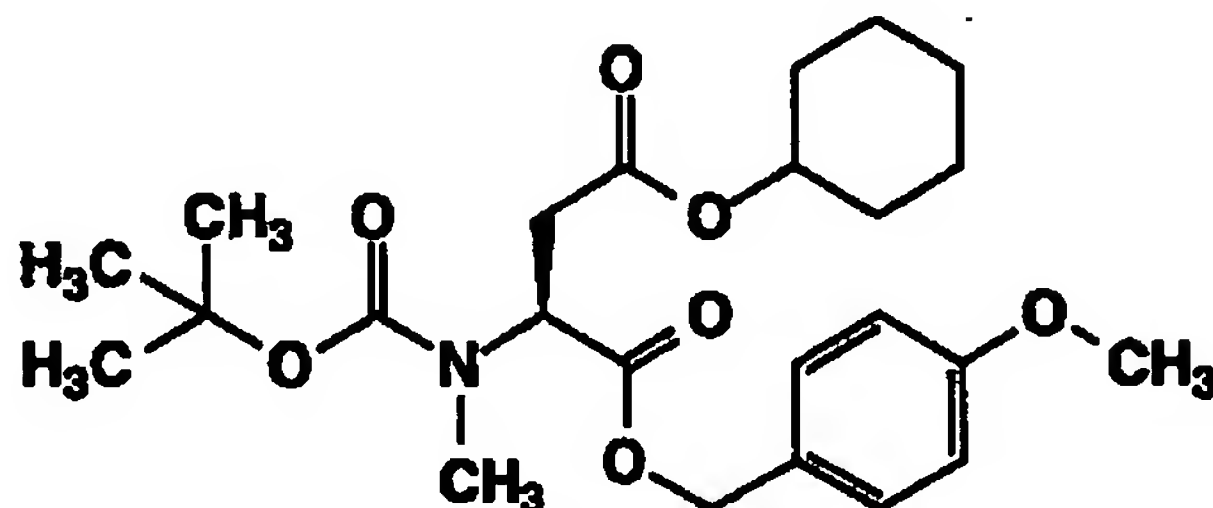
- 15 TLC: Rf 0.65 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.25 (2H, m), 6.91-6.83 (2H, m), 5.23-5.01 (3H, m), 4.86-  
 4.55 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J=16.2, 6.4Hz), 2.91-2.83 (2H, m), 2.71  
 (1H, dd, J=16.2, 7.8Hz), 1.96 -1.52 (8H, m), 1.43-1.38 (9H, m)。



実施例 2 (5 1)

(2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (N - メチル - N - t -  
 - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.75 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

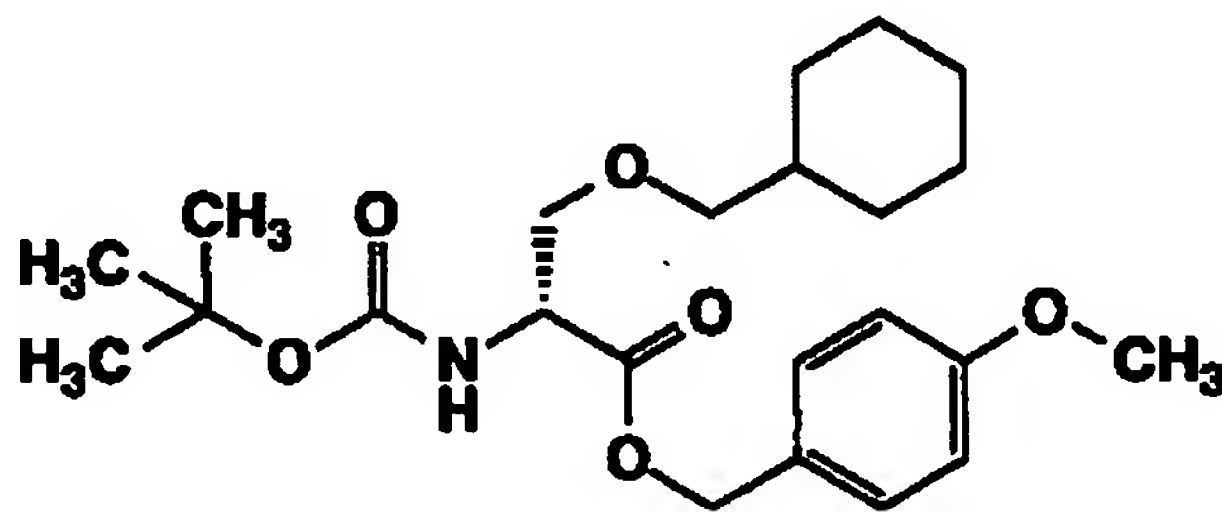
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 5.18-5.01 (2H, m), 4.88-4.55 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.05 (1H, dd, J=16.4, 6.4Hz), 2.91-2.83 (3H, m), 2.74 (1H, dd, J=16.4, 8.4Hz), 1.89 -1.16 (19H, m)。

10

実施例 2 (5 2)

(2 R) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ  
 プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

15



TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 8) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.25 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 5.36 (1H, br. d, J=8.8Hz), 5.18 (1H, d, J=12.0Hz), 5.06 (1H, d, J=12.0Hz), 4.48-4.34 (1H, m), 3.81-

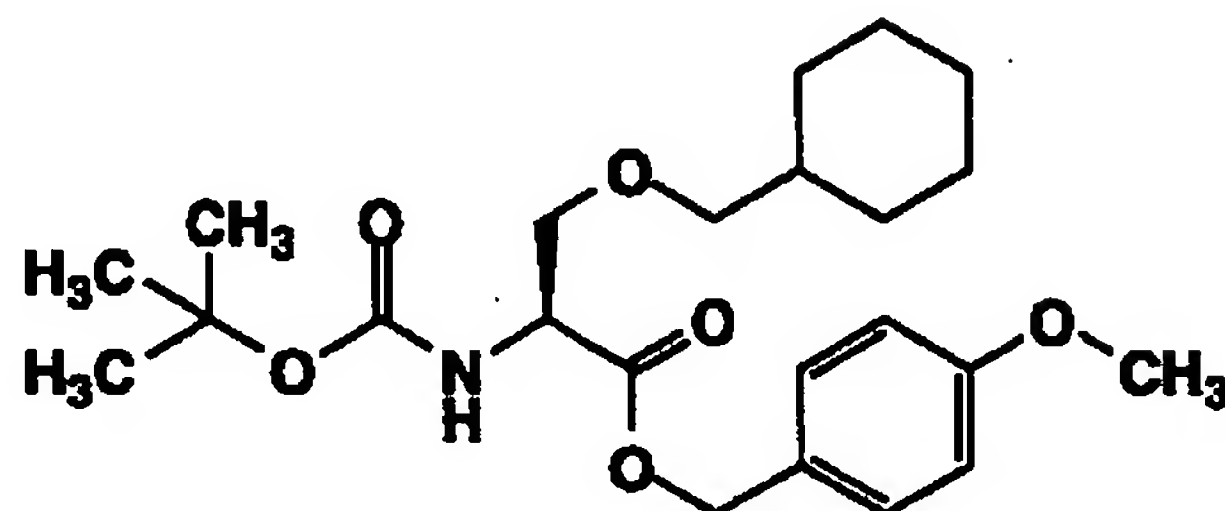
20



3.76 (4H, m), 3.60 (1H, dd, J=9.8, 3.2Hz), 3.19 (1H, dd, J=9.4, 6.6Hz), 3.09 (1H, dd, J=9.4, 6.4Hz), 1.74-1.13 (19H, m)。

### 実施例 2 (53)

- 5 (2S) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ  
プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



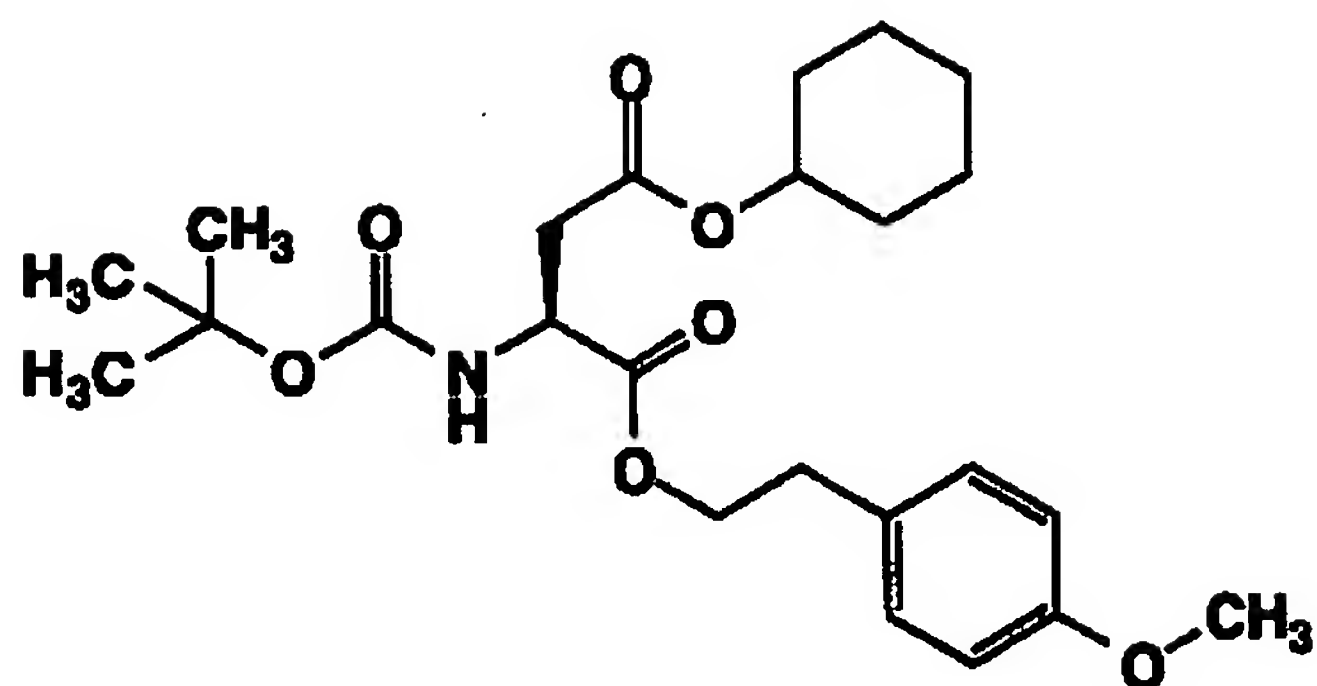
- 10 TLC: Rf 0.18 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 8) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.25 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 5.36 (1H, br. d, J=8.8Hz), 5.18 (1H, d, J=12.0Hz), 5.06 (1H, d, J=12.0Hz), 4.48-4.34 (1H, m), 3.81-3.76 (4H, m), 3.60 (1H, dd, J=9.8, 3.2Hz), 3.19 (1H, dd, J=9.4, 6.6Hz), 3.09 (1H, dd, J=9.4, 6.4Hz), 1.74-1.13 (19H, m)。

15

### 実施例 2 (54)

- (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノプロパン酸・4 - メトキシフェネチルエステル



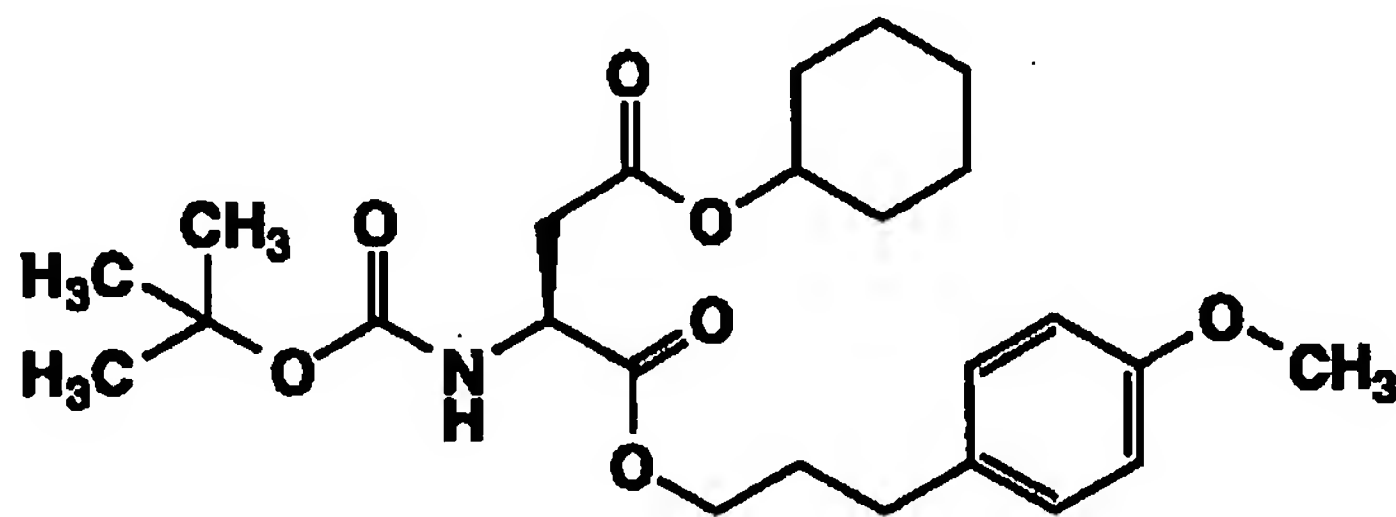


TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.17-7.09 (2H, m), 6.88-6.80 (2H, m), 5.45 (1H, br. d, J=8.8Hz), 4.78-4.65 (1H, m), 4.59-4.49 (1H, m), 4.40-4.22 (2H, m), 3.79 (3H, s), 2.99-2.85 (3H, m), 2.76 (1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 1.86-1.24 (19H, m)。

### 実施例 2 (55)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニ  
10 ルアミノプロパン酸・3 - (4 - メトキシフェニル) プロピルエステル



TLC: Rf 0.67 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

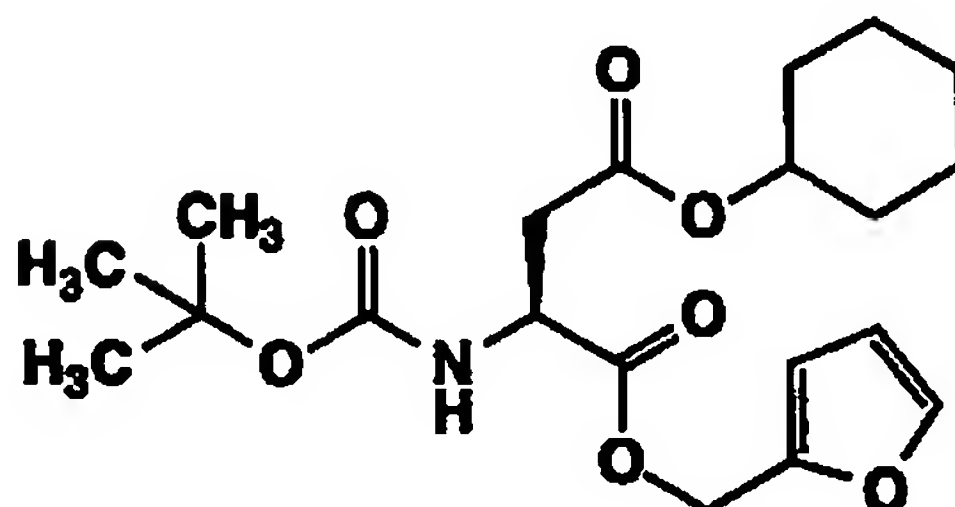
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.13-7.05 (2H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 5.49 (1H, br. d, J=8.6Hz), 4.81-4.70 (1H, m), 4.60-4.51 (1H, m), 4.24-4.04 (2H, m), 3.79 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=16.6, 4.6Hz), 2.79 (1H, dd, J=16.6, 4.8Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4Hz), 2.00-1.16 (21H, m)。



実施例 2 (56)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・フラン-2-イルメチルエステル

5

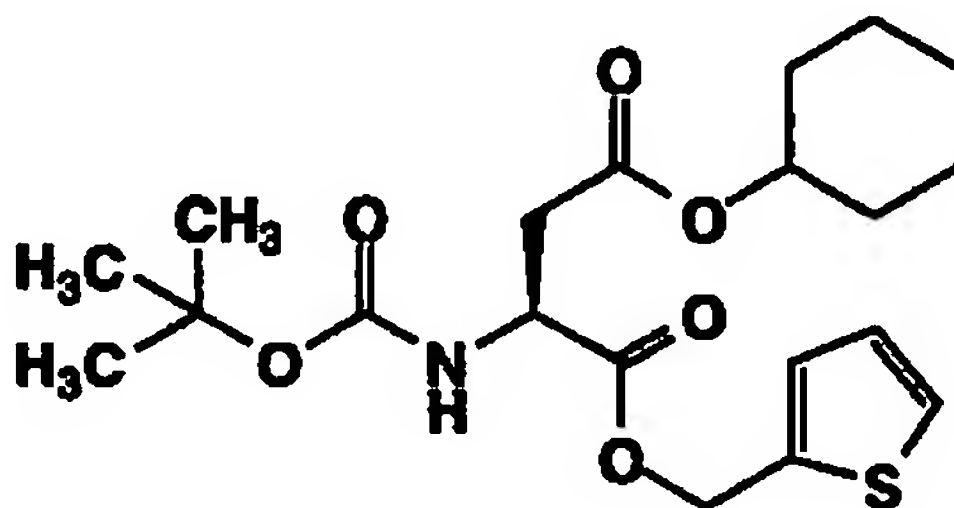


TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42-7.40 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=3.2Hz), 6.35 (1H, dd, J=3.2,  
 10 2.0Hz), 5.46 (1H, d, J=8.6Hz), 5.12 (2H, s), 4.81-4.67 (1H, m), 4.62-4.53 (1H, m),  
 2.96 (1H, dd, J=16.8, 4.8Hz), 2.77 (1H, dd, J=16.8, 5.0Hz), 1.86-1.16 (19H, m)。

実施例 2 (57)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 15 ルアミノプロパン酸・チオフェン-2-イルメチルエステル



TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

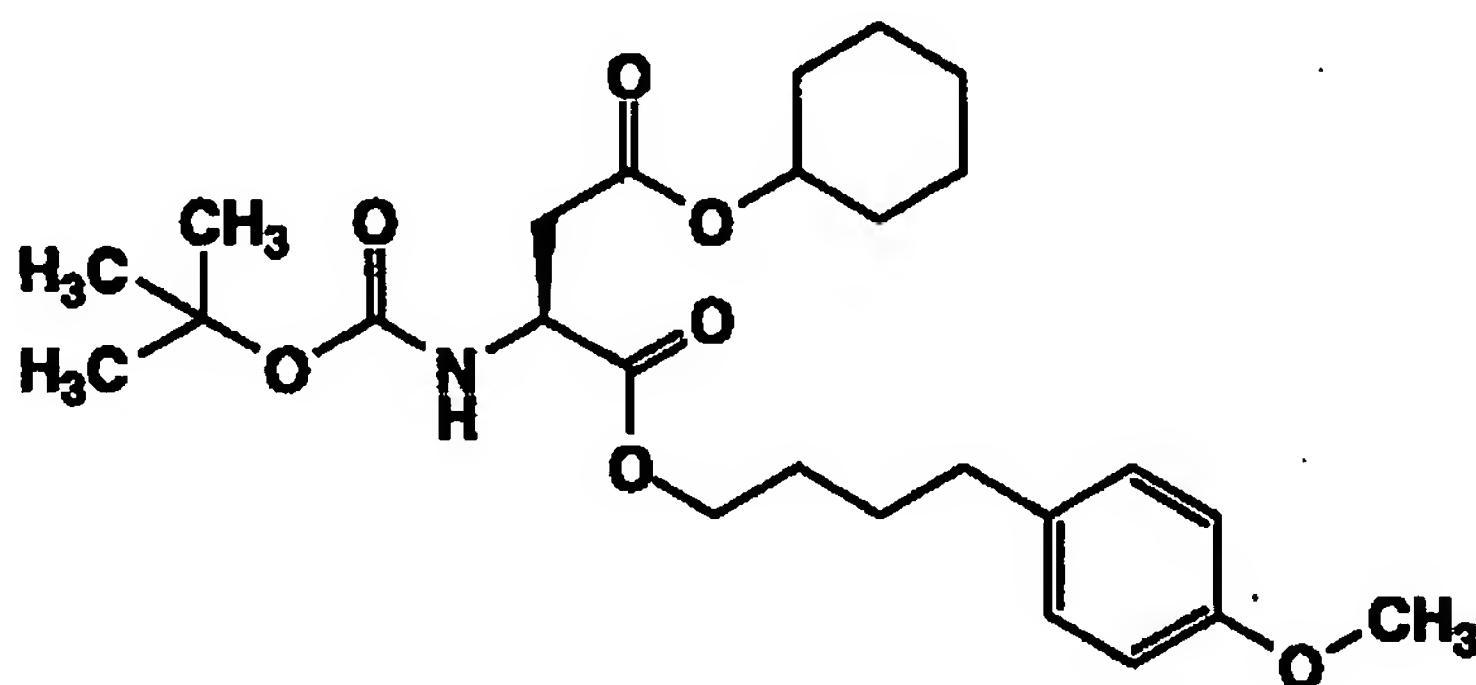
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.32 (1H, dd, J=5.0, 1.4Hz), 7.10-7.08 (1H, m), 6.98 (1H, dd,



J=5.0, 3.2), 5.48 (1H, d, J=8.4Hz), 5.37 (1H, d, J=12.8Hz), 5.28 (1H, d, J=12.8Hz), 4.76-4.66 (1H, m), 4.62-4.53 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J=17.2, 4.8Hz), 2.78 (1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 1.86-1.22 (19H, m)。

## 5 実施例2 (58)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・4 - (4 - メトキシフェニル) ブチルエステル



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.63 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

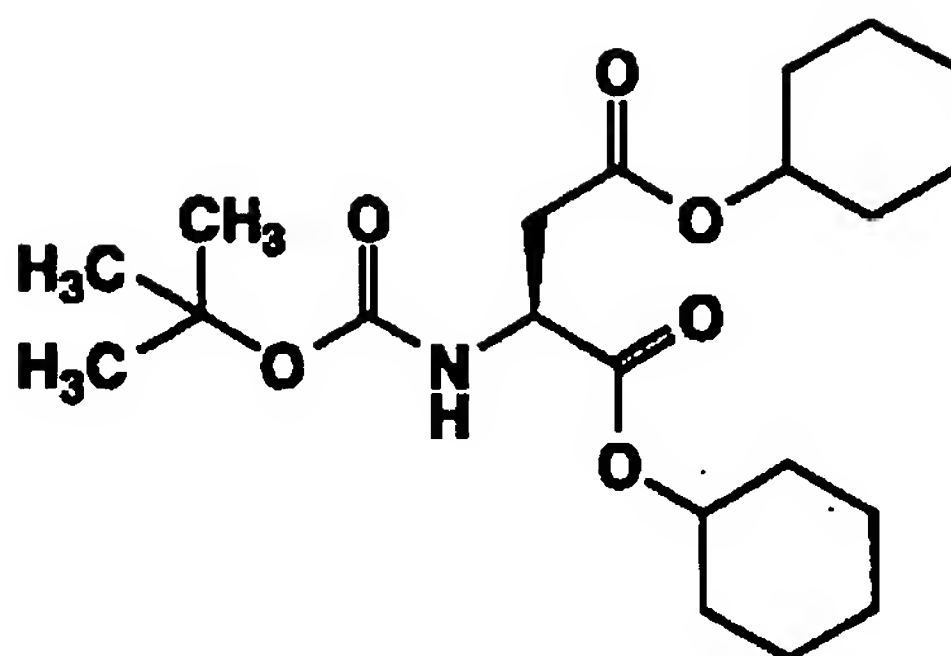
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12-7.05 (2H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 5.47 (1H, d, J=8.8Hz), 4.79-4.68 (1H, m), 4.58-4.49 (1H, m), 4.18-4.12 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J=17.2, 4.0Hz), 2.78 (1H, dd, J=17.2, 4.8Hz), 2.61-2.54 (2H, m), 1.89-1.16 (23H, m)。

15

## 実施例2 (59)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル





TLC: Rf 0.82 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

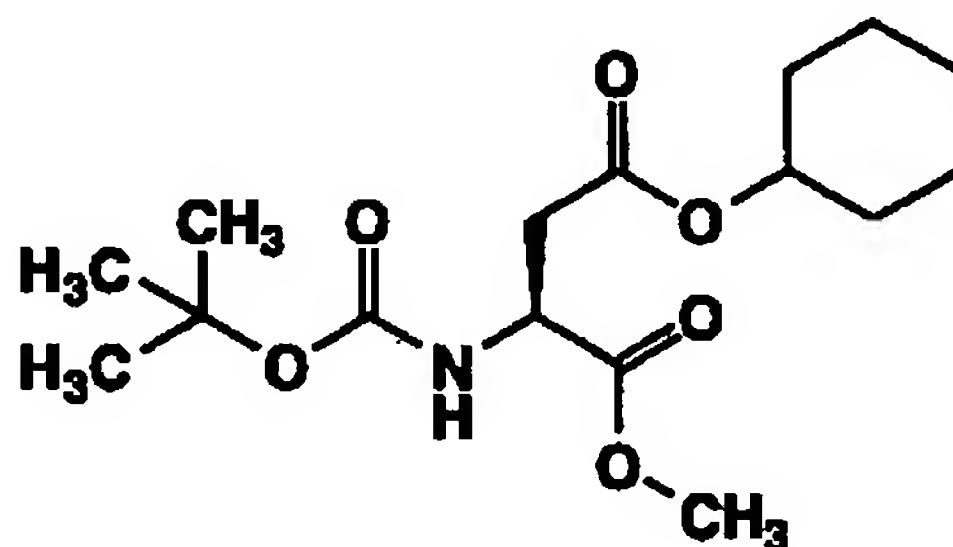
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.48 (1H, d, J=8.4Hz), 4.88-4.70 (2H, m), 4.56-4.47 (1H, m),

5 2.97 (1H, dd, J=16.6, 4.0Hz), 2.78 (1H, dd, J=16.6, 4.8Hz), 1.90-1.18 (29H, m)。

#### 実施例 2 (60)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・メチルエステル

10



TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

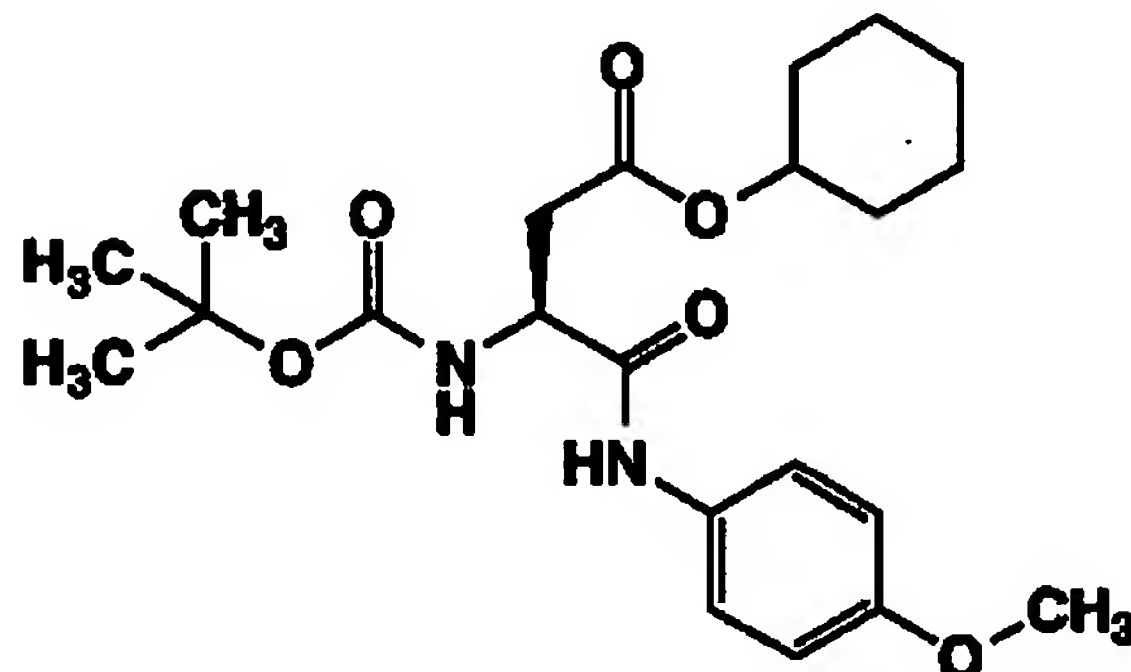
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.47 (1H, d, J=8.0Hz), 4.82-4.71 (1H, m), 4.62-4.53 (1H, m),

15 3.76 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=16.8, 4.6Hz), 2.78 (1H, dd, J=16.8, 5.0Hz), 1.90-1.18  
 (19H, m)。

#### 実施例 2 (61)



(2S)-N-(4-メトキシフェニル)-3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



5

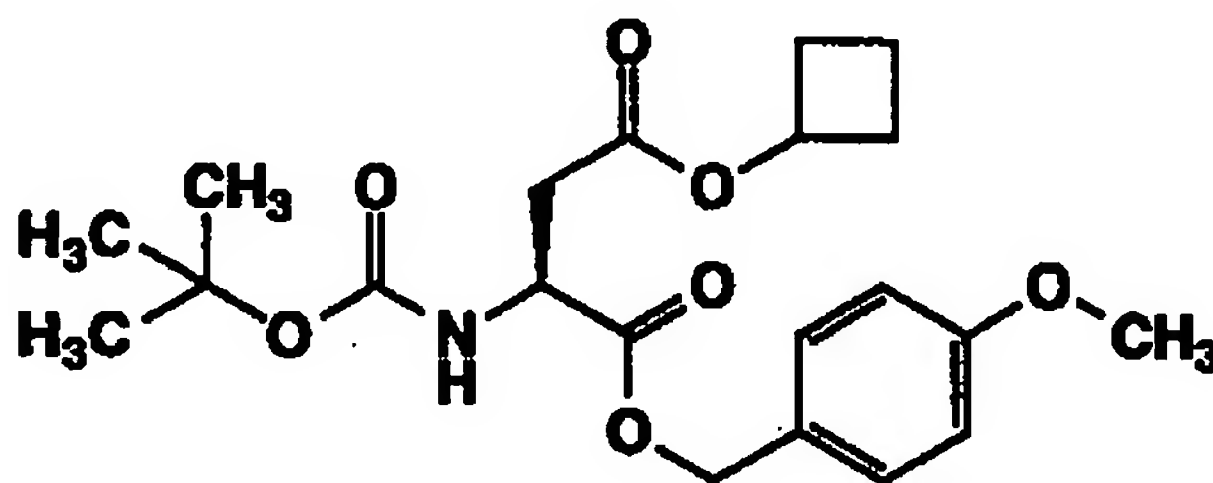
TLC: Rf 0.51 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.41 (1H, br. s), 7.45-7.37 (2H, m), 6.89-6.81 (2H, m), 5.80 (1H, d, J=7.0Hz), 4.84-4.73 (1H, m), 4.66-4.57 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.01 (1H, dd, J=16.8, 4.4Hz), 2.73 (1H, dd, J=16.8, 7.0Hz), 1.86-1.16 (19H, m)。

10

#### 実施例 2 (62)

(2S)-3-シクロブチルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル



15

TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

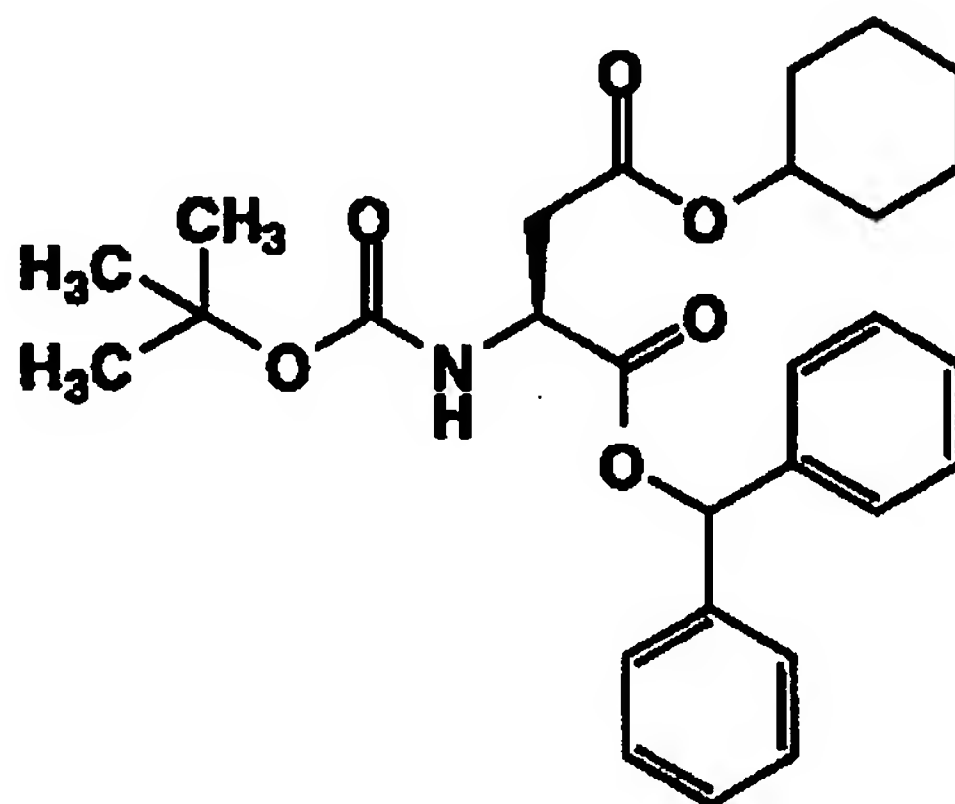
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.24 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=9.0Hz), 5.15 (1H, d, J=11.8Hz), 5.07 (1H, d, J=11.8Hz), 5.01-4.86 (1H, m), 4.62-4.52 (1H,



m), 3.81 (3H, s), 2.96 (1H, dd,  $J=17.2, 5.2\text{Hz}$ ), 2.76 (1H, dd,  $J=17.2, 4.8\text{Hz}$ ), 2.37-2.22 (2H, m), 2.12-1.43 (13H, m)。

### 実施例 2 (63)

- 5 (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 ルアミノプロパン酸・ジフェニルメチルエステル

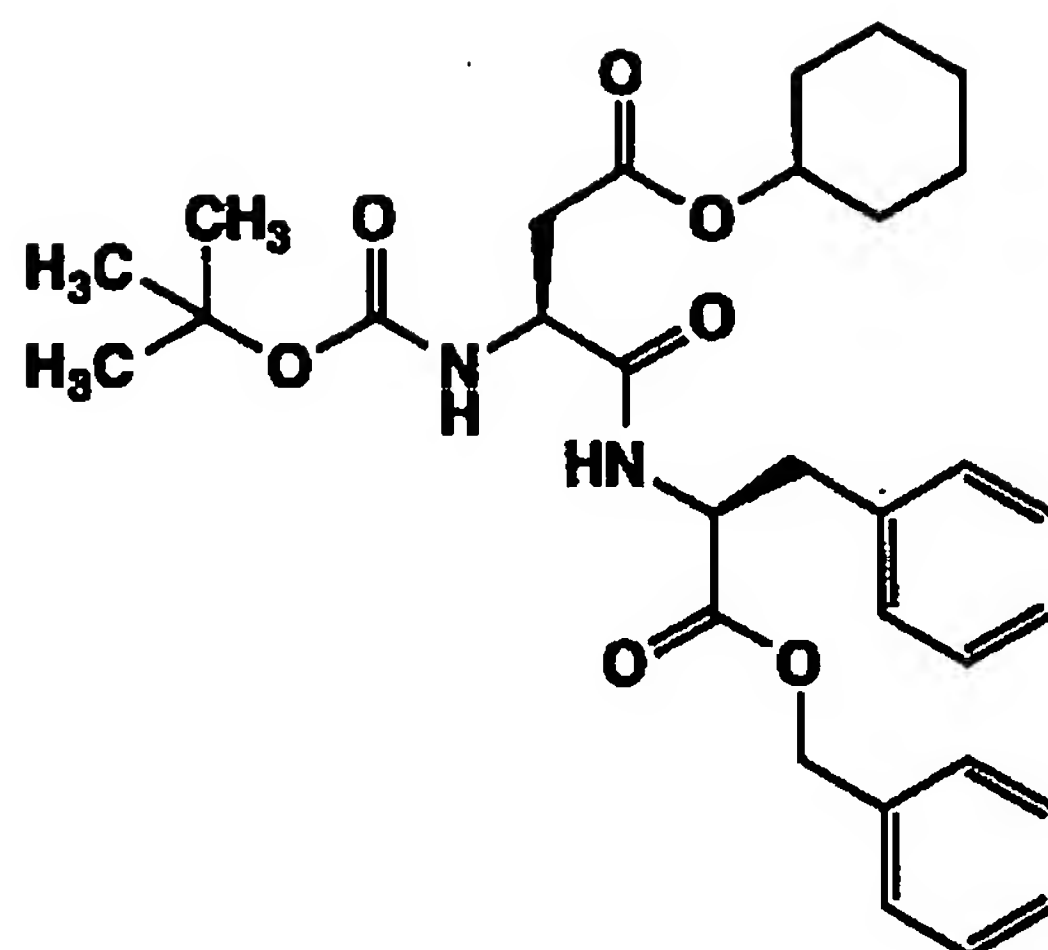


- 10 TLC:  $R_f$  0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;  
 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.45-7.18 (10H, m), 6.90 (1H, s), 5.56 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.75-4.58 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=18, 5\text{Hz}$ ), 2.83 (1H, dd,  $J=18, 5\text{Hz}$ ), 1.80-1.08 (10H, m), 1.43 (9H, s)。

### 15 実施例 2 (64)

(2S) - N - ( (1S) - 2 - フェニル - 1 - ベンジルオキシカルボニルエチル ) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
 アミノプロパンアミド





TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

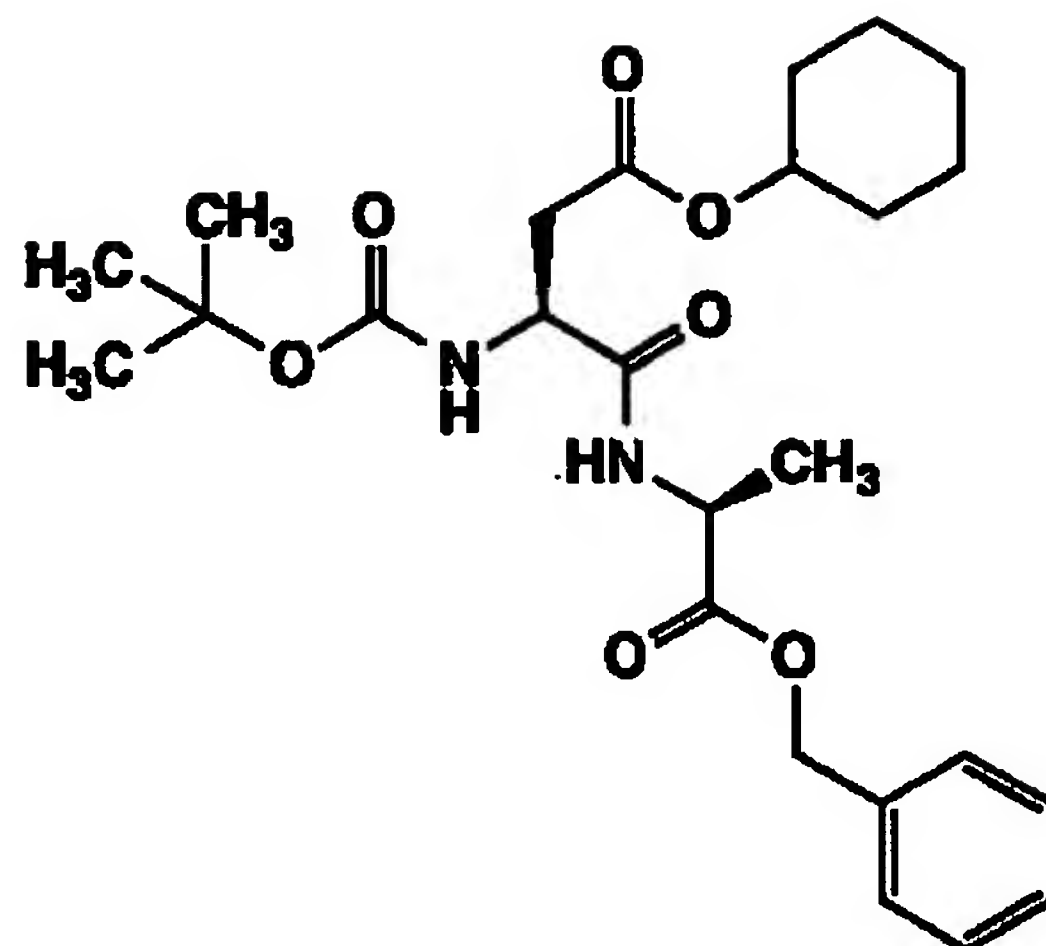
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.39-7.19 (8H, m), 7.08-7.03 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz),

- 5 5.61 (1H, d, J=8.4Hz), 5.14 (1H, d, J=12.4Hz), 5.08 (1H, d, J=12.4Hz), 4.90-4.69 (2H, m), 4.56-4.42 (1H, m), 3.10 (2H, d, J=6.0Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 2.62 (1H, dd, J=17.2, 6.2Hz), 1.89-1.18 (19H, m)。

## 実施例 2 (65)

- 10 (2S) - N - ( (1S) - 1 - ベンジルオキシカルボニルエチル ) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



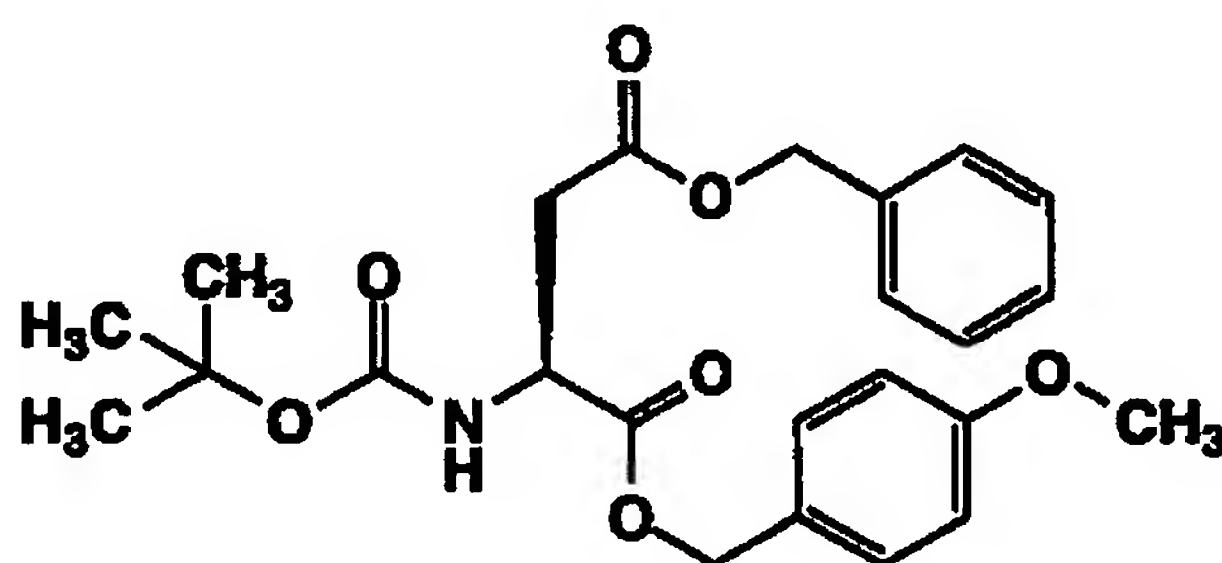


TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.41-7.31 (5H, m), 7.09 (1H, d, J=6.4Hz), 5.67 (1H, d, J=7.8Hz), 5.20 (1H, d, J=12.0Hz), 5.13 (1H, d, J=12.0Hz), 4.81-4.46 (3H, m), 2.96 (1H, dd, J=16.8, 4.4Hz), 2.64 (1H, dd, J=16.8, 6.6), 1.92-1.18 (19H, m)。

### 実施例 2 (6.6)

(2S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

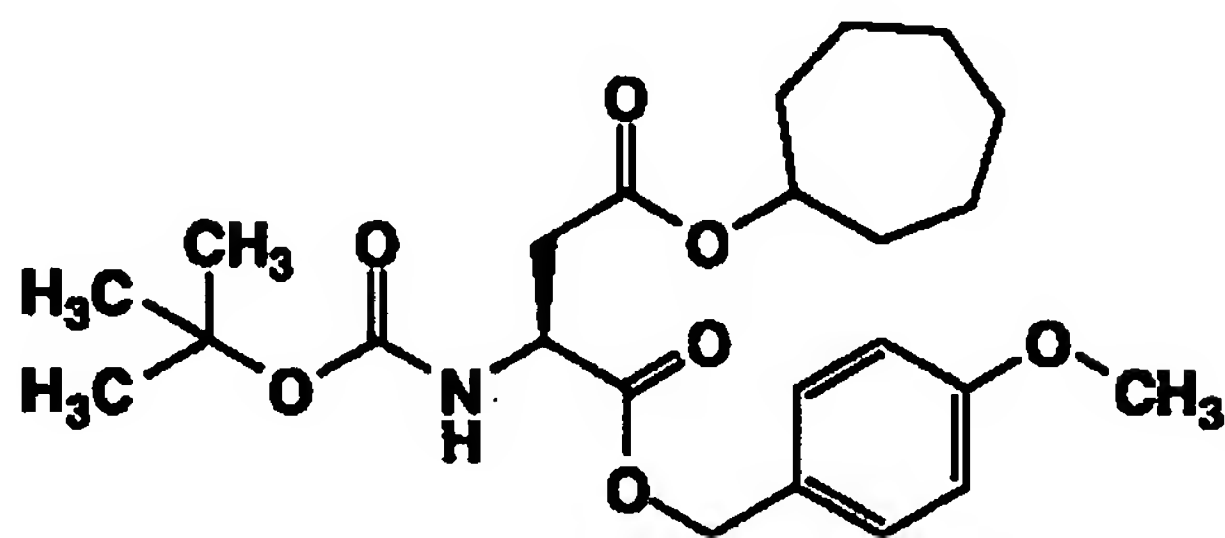
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.27 (5H, m), 7.23 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 5.56-5.40 (1H, m), 5.07 (4H, s), 4.65-4.50 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J=18,



5Hz), 2.85 (1H, dd, J=18, 5Hz), 1.42 (9H, s)。

## 実施例 2 (67)

(2S) - 3 - シクロヘプチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
5 ルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

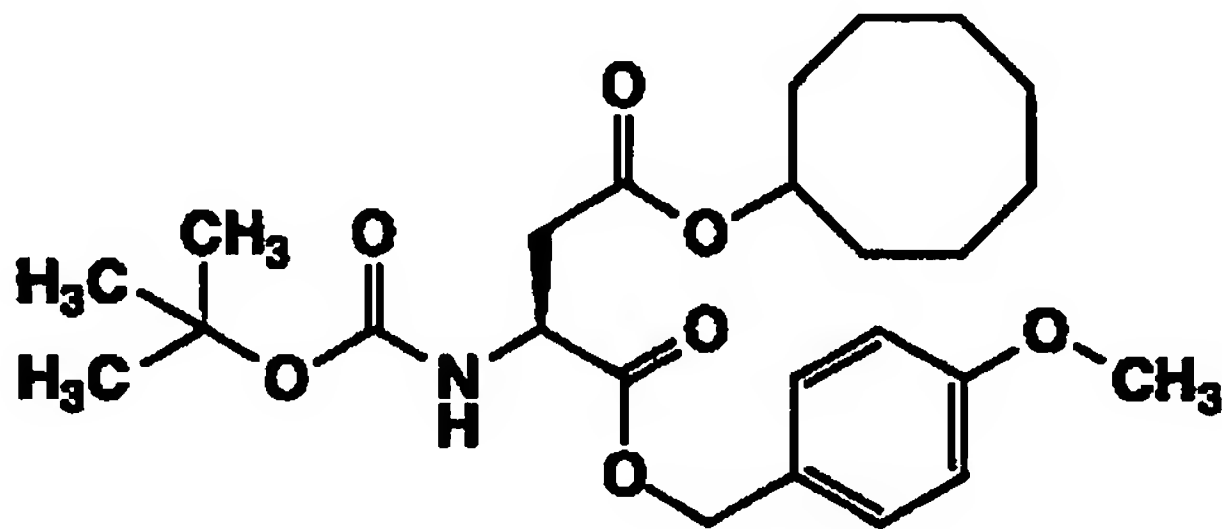


TLC: Rf 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (2H, d, J=8.4Hz), 6.88 (2H, d, J=8.4Hz), 5.48 (1H, d, J=8.4Hz), 5.15 (1H, d, J=12.2Hz), 5.07 (1H, d, J=12.2Hz), 4.94-4.82 (1H, m), 4.61-4.52 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.76 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.90-1.75 (2H, m), 1.68-1.34 (19H, m)。

## 15 実施例 2 (68)

(2S) - 3 - シクロオクチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
ルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



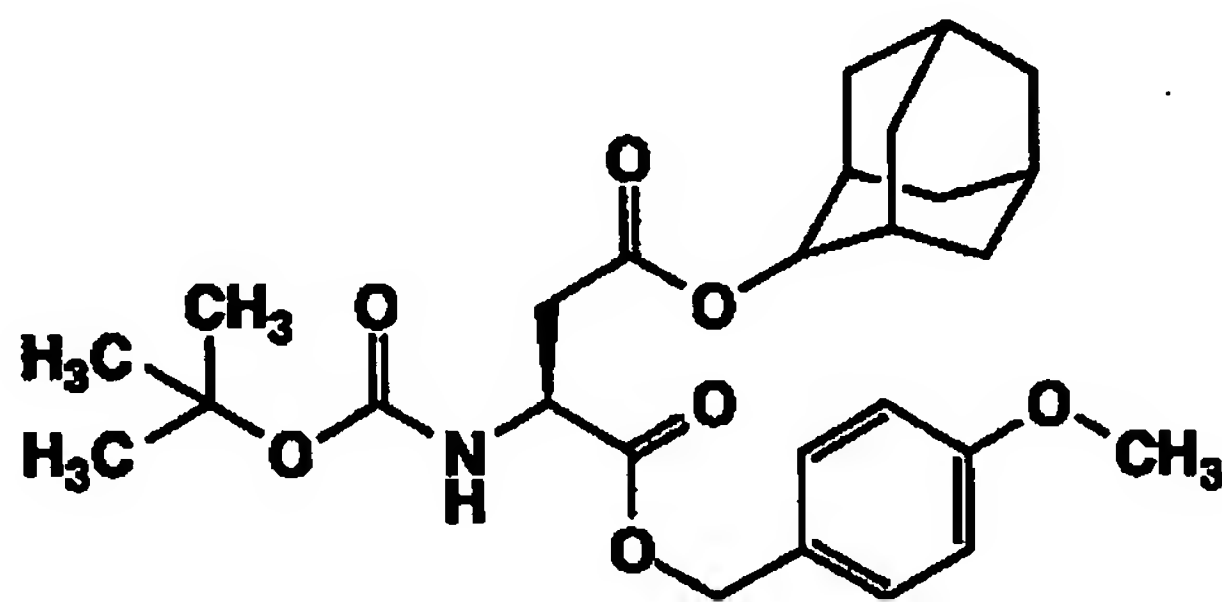


TLC: Rf 0.38 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27 (2H, d, J=8.4Hz), 6.88 (2H, d, J=8.4Hz), 5.49 (1H, d, J=8.4Hz), 5.16 (1H, d, J=12.0Hz), 5.07 (1H, d, J=12.0Hz), 4.96-4.84 (1H, m), 4.61-4.52 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.94 (1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.75 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 1.75-1.46 (14H, m), 1.43 (9H, s)。

## 実施例 2 (69)

(2S) - 3 - (アダマンタン-2-イルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル



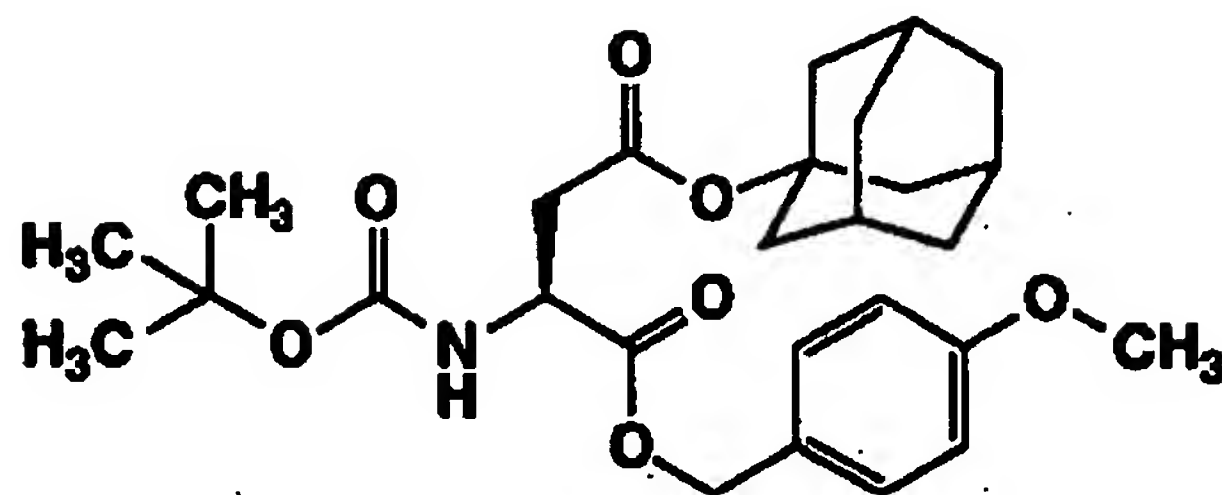
TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 5.51 (1H, d, J=8.4Hz), 5.16 (1H, d, J=12.0Hz), 5.06 (1H, d, J=12.0Hz), 4.92-4.87 (1H, br), 4.63-4.54 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.01 (1H, dd, J=4.6, 16.8Hz), 2.83 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.01-1.67 (12H, m), 1.58-1.45 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

## 20 実施例 2 (70)

(2S) - 3 - (アダマンタン-1-イルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル



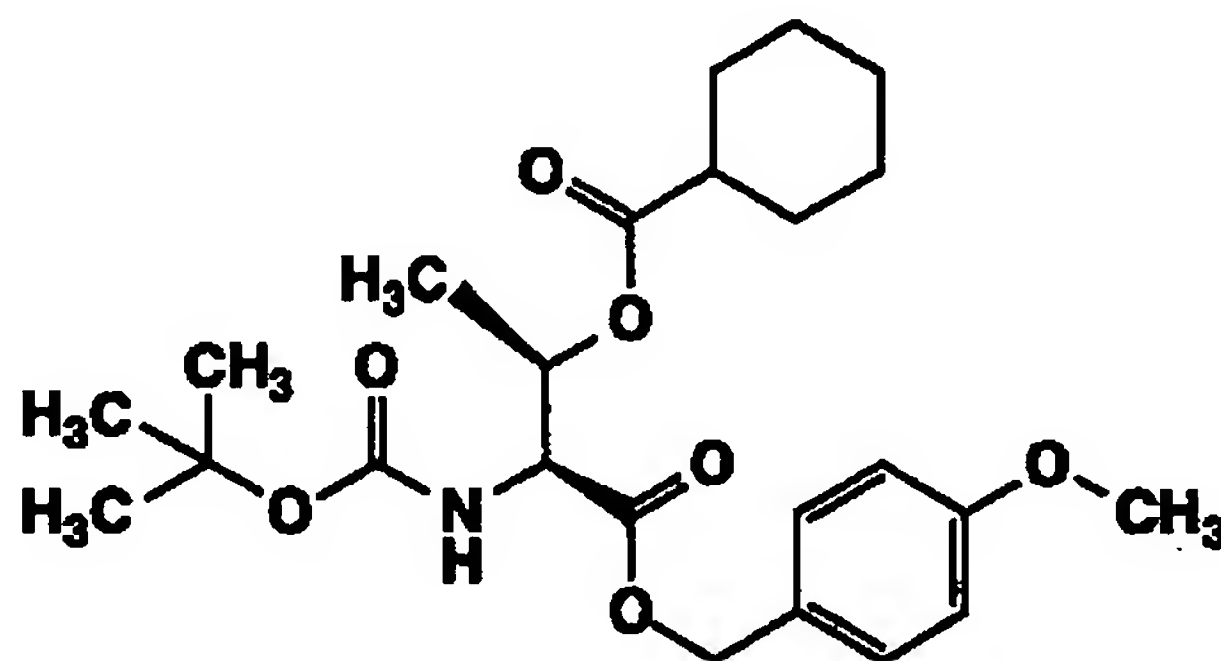


TLC: Rf 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29 (2H, d, J=8.6Hz), 6.87 (2H, d, J=8.6Hz), 5.49 (1H, d, J=8.4Hz), 5.17 (1H, d, J=11.9Hz), 5.05 (1H, d, J=11.9Hz), 4.57-4.48 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.90 (1H, dd, J=4.4, 16.8Hz), 2.69 (1H, dd, J=4.8, 16.8Hz), 2.18-2.07 (3H, br), 2.01 (6H, d, J=3.0Hz), 1.63 (6H, t, J=3.0Hz), 1.44 (9H, s)。

## 実施例 2 (71)

- 10 (2S, 3R) - 3-シクロヘキシルカルボニルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4-メトキシベンジルエステル



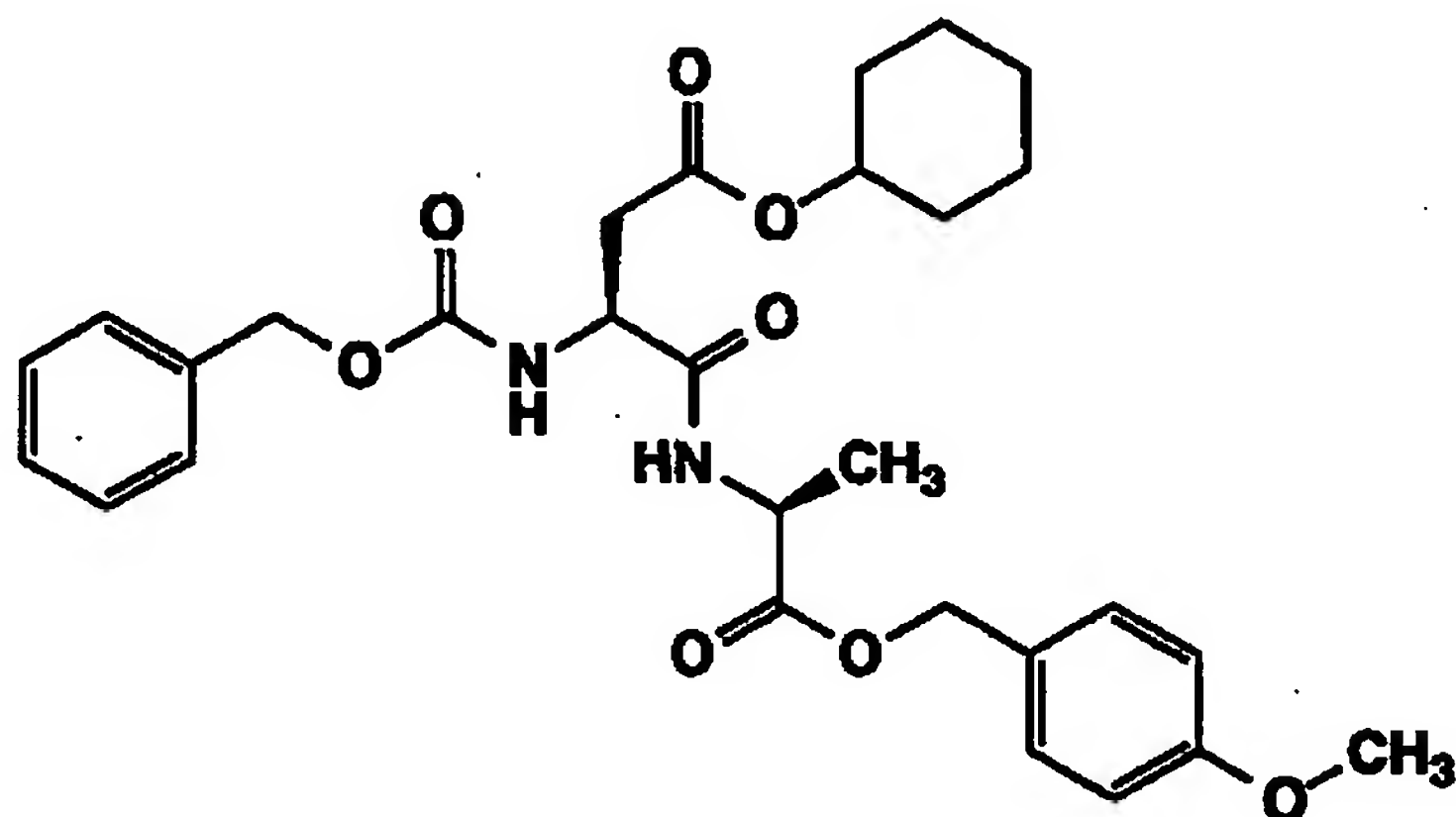
- 15 TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29 (2H, d, J=9Hz), 6.88 (2H, d, J=9Hz), 5.46-5.30 (1H, m), 5.17 (1H, d, J=10Hz), 5.06 (1H, d, J=13Hz), 5.04 (1H, d, J=13Hz), 4.44 (1H, dd, J=10, 2Hz), 3.81 (3H, s), 2.20-2.00 (1H, m), 1.85-1.50 (5H, m), 1.46 (9H, s), 1.40-1.00 (5H, m), 1.25 (3H, d, J=6Hz)。



実施例 2 (72)

(2S)-N-( (1S)-1-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)エチル)-3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド



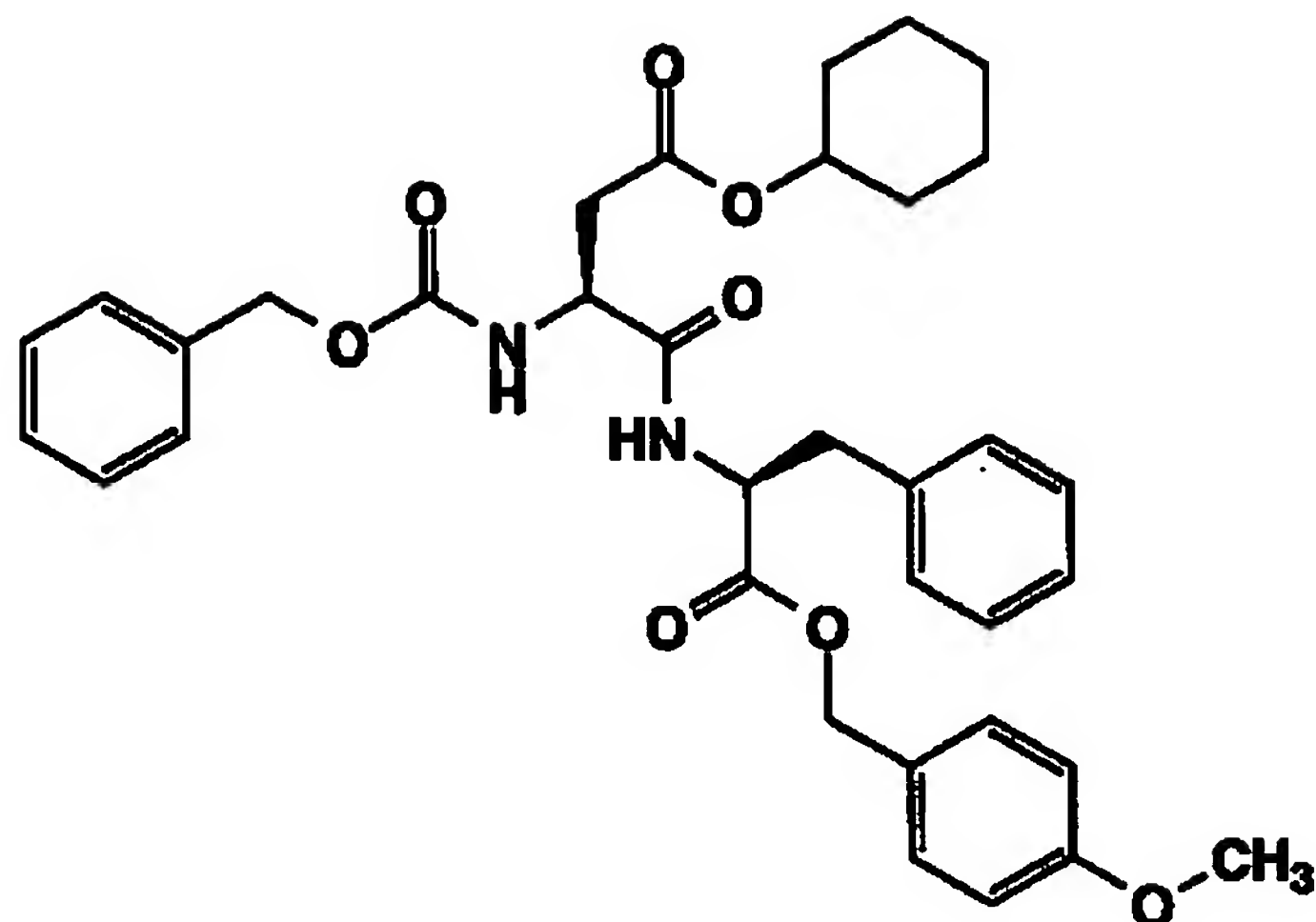
TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.39-7.24 (7H, m), 7.03 (1H, d, J=7.2Hz), 6.92-6.85 (2H, m), 5.91 (1H, d, J=7.8Hz), 5.16-5.03 (4H, m), 4.82-4.69 (1H, m), 4.64-4.47 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=17.2, 4.0Hz), 2.65 (1H, dd, J=17.2, 6.4Hz), 1.84-1.18 (13H, m).

15 実施例 2 (73)

(2S)-N-( (1S)-2-フェニル-1-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル)エチル)-3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド





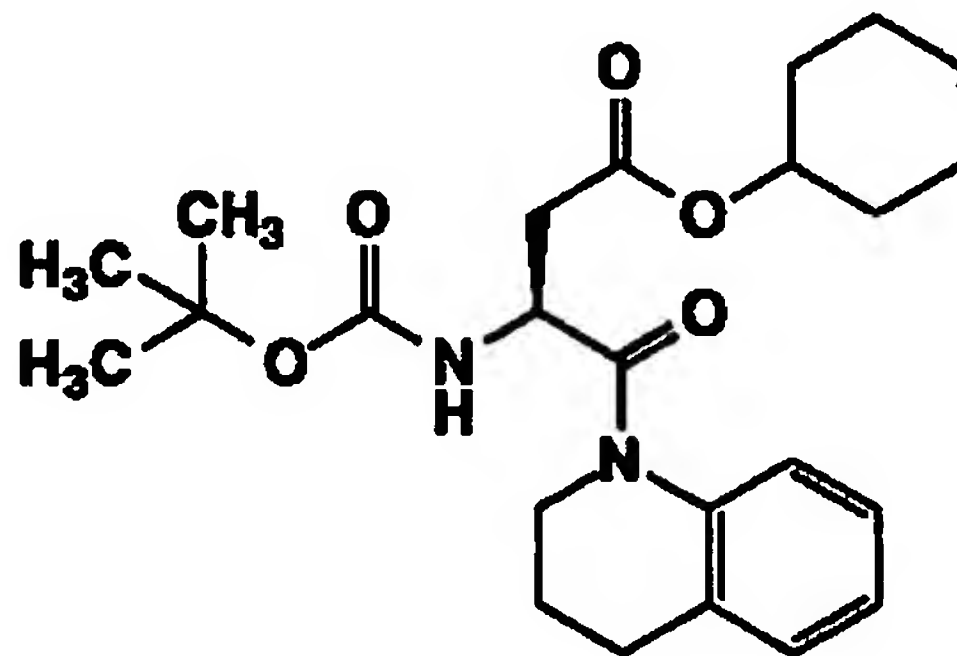
TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.38-7.33 (5H, m), 7.25-7.16 (5H, m), 7.05-6.84 (5H, m), 5.87

- 5 (1H, d, J=8.2Hz), 5.15-4.98 (4H, m), 4.86-4.67 (2H, m), 4.59-4.50 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.06 (2H, d, J=6.0Hz), 2.94 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.62 (1H, dd, J=17.2, 6.6Hz), 1.84-1.18 (10H, m)。

#### 実施例 2 (74)

- 10 (3S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イルカルボニル) プロパン酸・シクロヘキシルエステル





TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

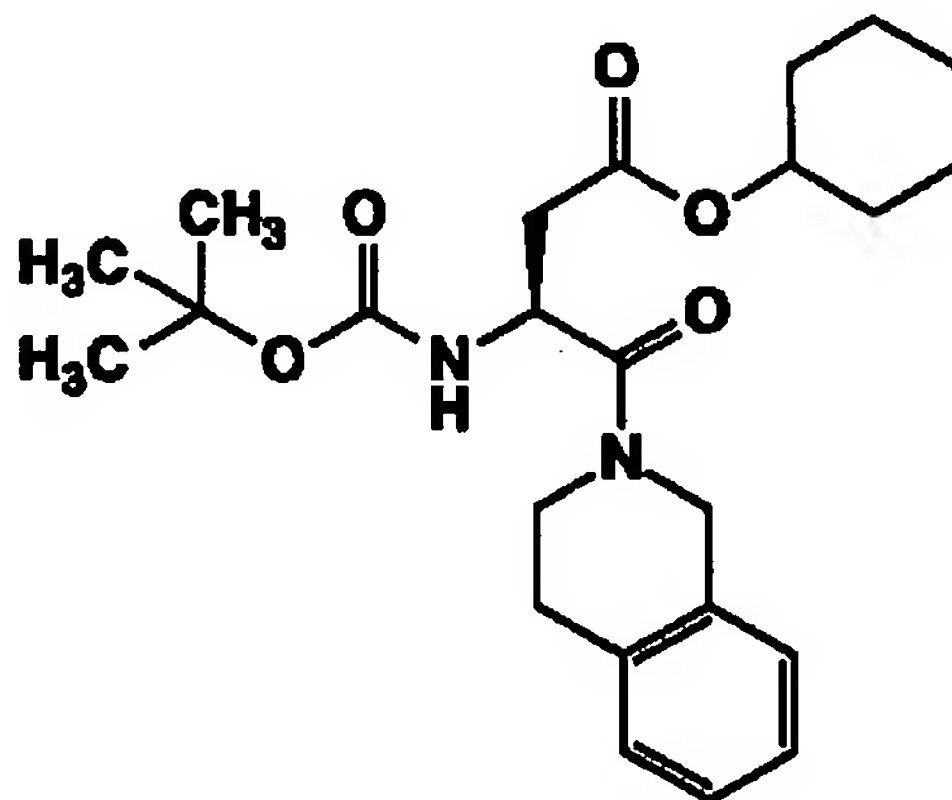
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.50-7.05 (5H, m), 4.97 (1H, dd, J=15.4, 7.0Hz), 4.67-4.52 (1H, m), 3.83-3.50 (2H, m), 2.70-2.38 (4H, m), 1.94-1.80 (2H, m), 1.75-1.18 (19H, m)。

5

### 実施例2 (75)

(3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イルカルボニル)プロパン酸・シクロヘキシルエステル

10



TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.11 (4H, m), 5.42 (1H, d, J=9.2Hz), 5.14-5.03 (1H, m), 4.88-4.58 (3H, m), 4.02-3.71 (2H, m), 2.97-2.55 (4H, m), 1.92-1.08 (19H, m)。

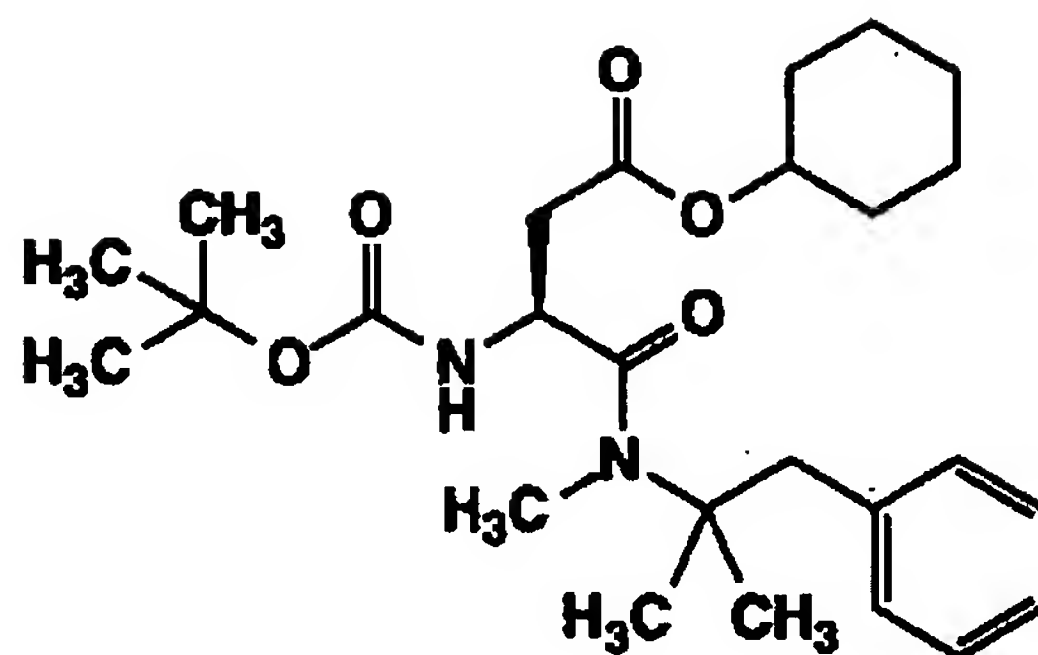
15

### 実施例2 (76)

(2S)-N-メチル-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロ

20 パンアミド



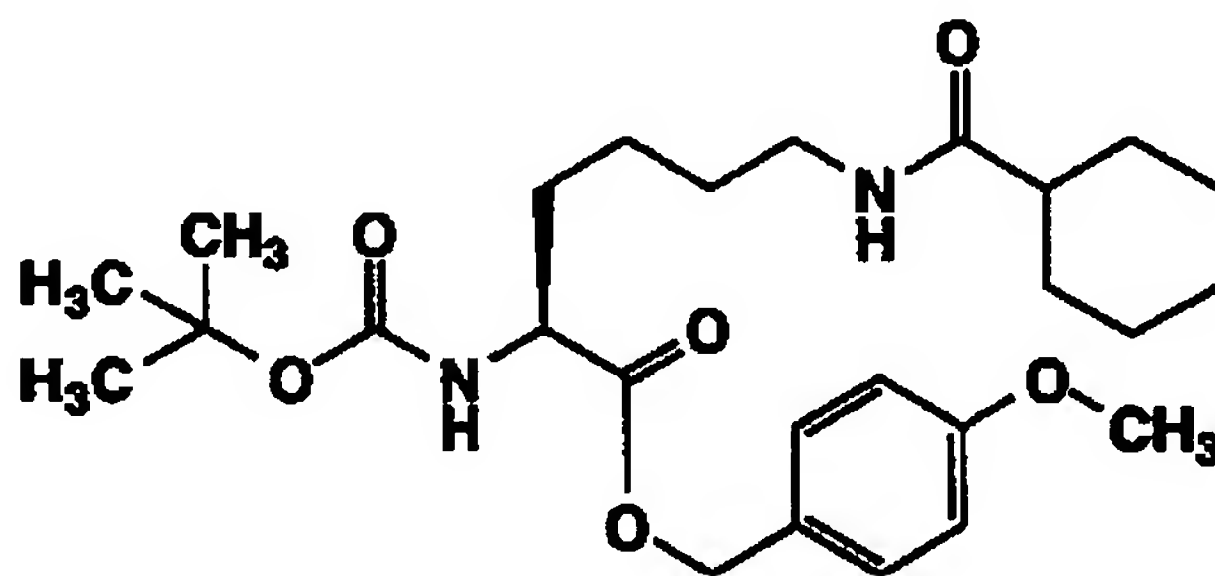


TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.09 (5H, m), 5.39 (1H, d, J=9.2Hz), 4.99-4.88 (1H, m),  
 5 4.81-4.71 (1H, m), 3.35 (1H, d, J=13.2Hz), 3.00 (1H, d, J=13.2Hz), 2.73 (1H, dd,  
 J=15.4, 6.6Hz), 2.65 (3H, s), 2.54 (1H, dd, J=15.4, 6.6Hz), 1.93-1.19 (25H, m)。

## 実施例 2 (77)

(2S) - 6 - シクロヘキシルカルボニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニ  
 10 ルアミノヘキサン酸・4 - メトキシベンジルエステル



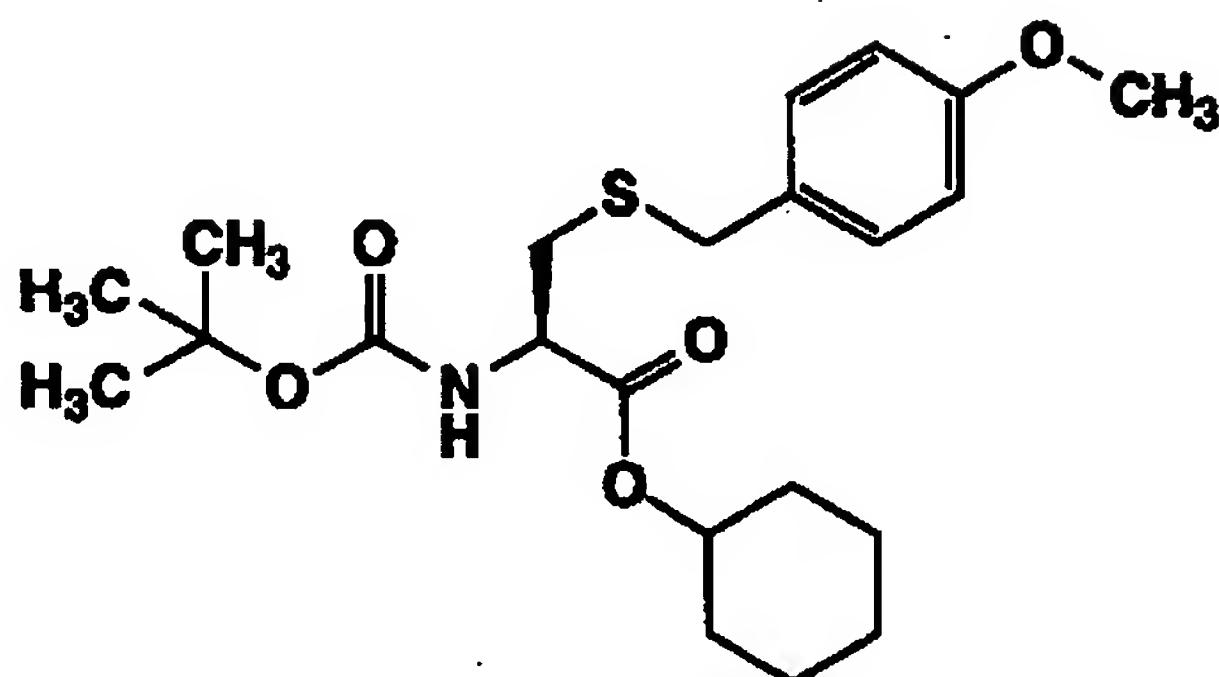
TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.25 (2H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 5.55-5.44 (1H, m), 5.17-  
 5.03 (3H, m), 4.35-4.21 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.23-3.14 (2H, m), 2.08-1.96 (1H, m),  
 1.88-1.18 (25H, m)。



実施例 2 (78)

(2R) - 3 - (4 - メトキシベンジルチオ) - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル



5

TLC: Rf 0.70 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28-7.19 (2H, m), 6.88-6.81 (2H, m), 5.29 (1H, d, J=7.4Hz),

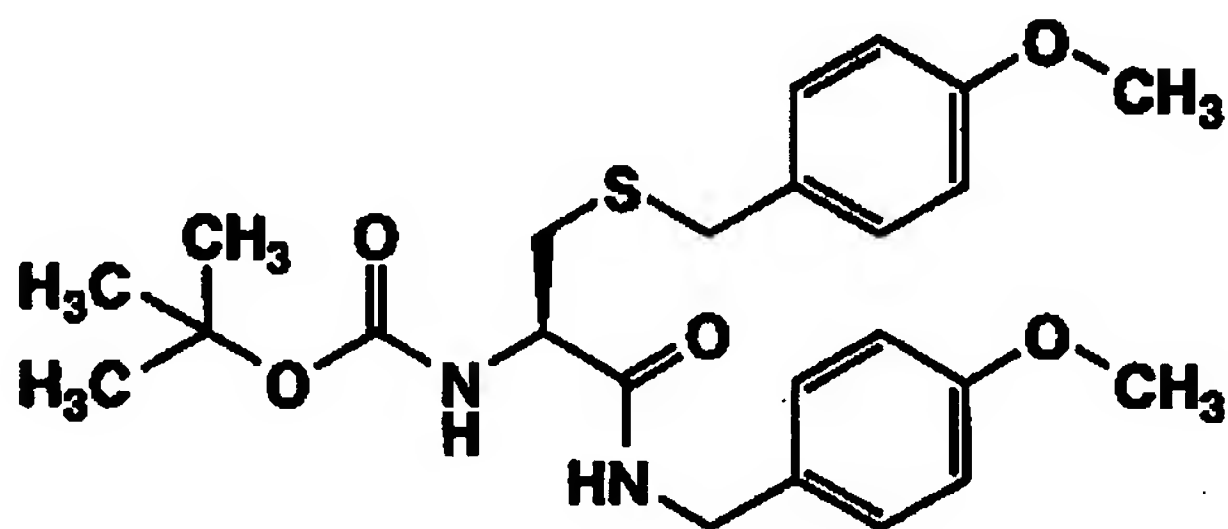
4.90-4.77 (1H, m), 4.54-4.44 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.70 (2H, s), 2.89 (1H, dd,

10 J=14.0, 4.4Hz), 2.79 (1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 1.92-1.18 (19H, m)。

実施例 2 (79)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (4 - メトキシベンジルチオ)  
- 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

15



TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

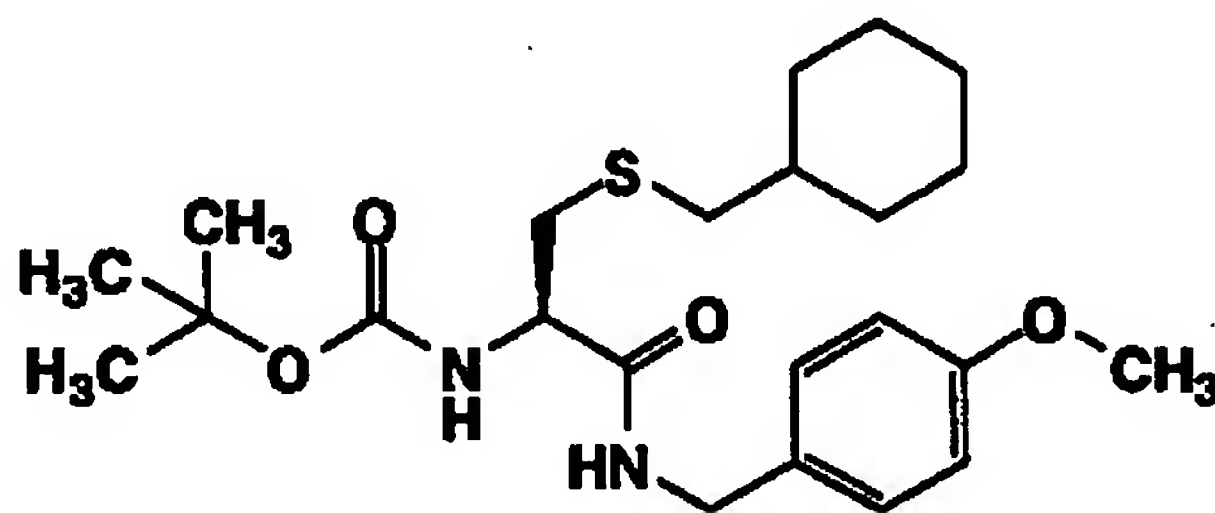


NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.26-7.16 (4H, m), 6.89-6.78 (4H, m), 6.53-6.41 (1H, m), 5.26 (1H, d, J=7.4Hz), 4.38 (2H, d, J=5.4Hz), 4.27-4.18 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.68 (2H, s), 2.91 (1H, dd, J=14.0, 5.4Hz), 2.74 (1H, dd, J=14.0, 6.8Hz), 1.43 (9H, s)。

5

### 実施例 2 (80)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 6.68-6.60 (1H, m), 5.36 (1H, d, J=7.0Hz), 4.39 (2H, d, J=5.6Hz), 4.28-4.18 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 2.82 (1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.46 (1H, dd, J=12.8, 7.0Hz), 2.39 (1H, dd, J=12.8, 6.6Hz), 1.83-0.82 (20H, m)。

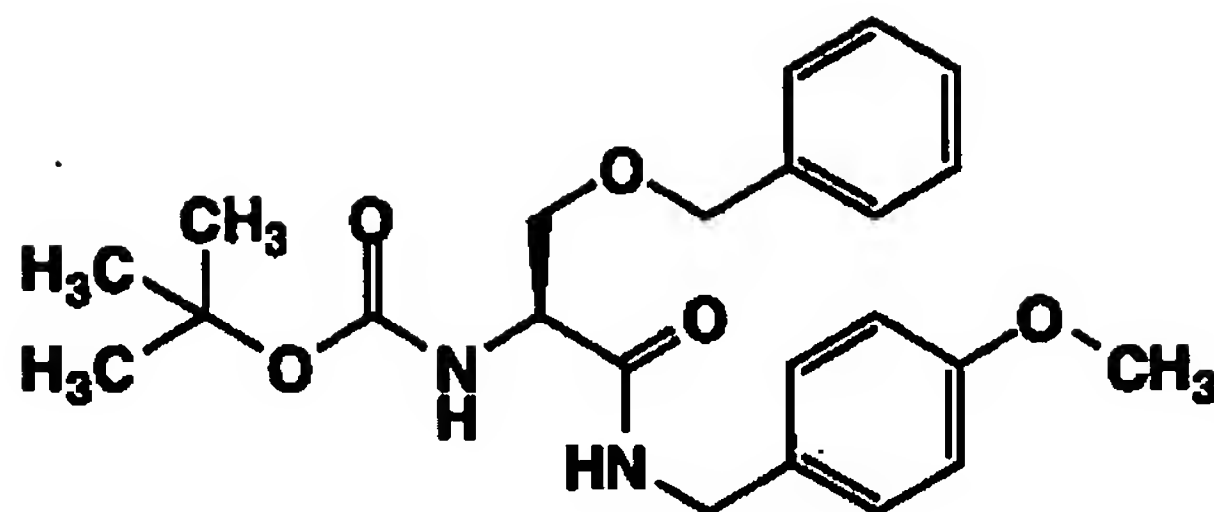
15

### 実施例 2 (81)

(2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブ  
トキシカルボニルアミノプロパンアミド

20



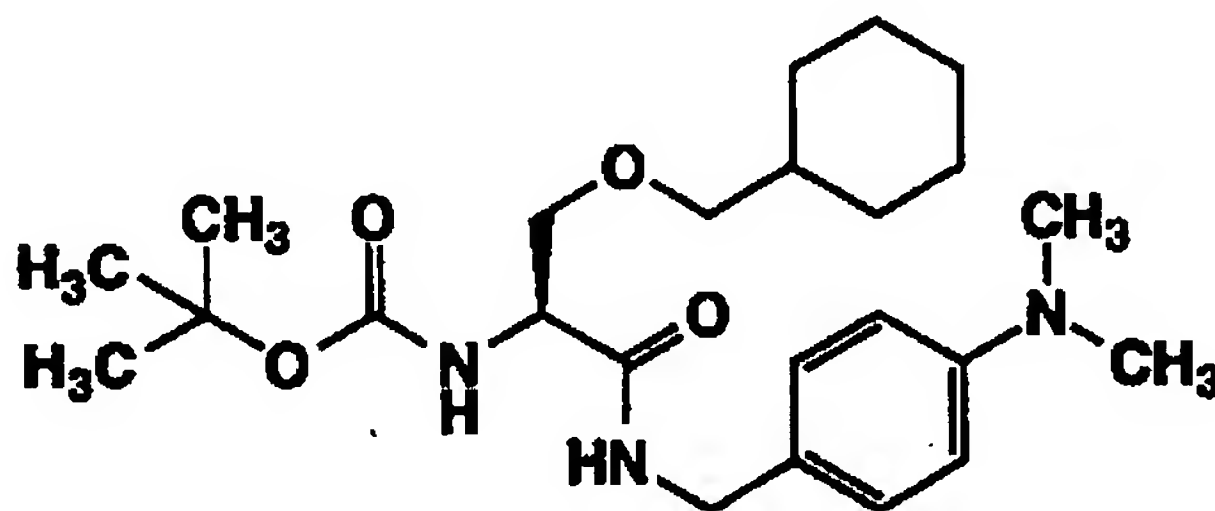


TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.38-7.12 (7H, m), 6.84-6.77 (2H, m), 6.69-6.61 (1H, m), 5.44-5.34 (1H, m), 4.56 (1H, d, J=11.4Hz), 4.47 (1H, d, J=11.4Hz), 4.39 (2H, d, J=5.8Hz), 4.34-4.24 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J=9.2, 3.8Hz), 3.78 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 1.43 (9H, s)。

#### 実施例 2 (82)

- 10 (2S) - N - (4 - ジメチルアミノベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



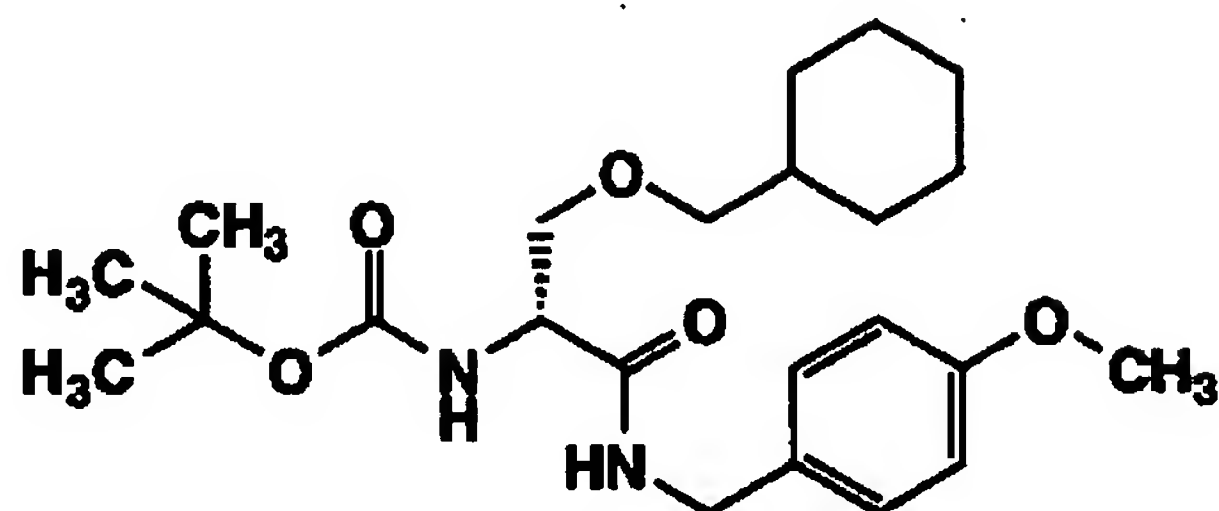
- 15 TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.18-7.11 (2H, m), 6.72-6.56 (3H, m), 5.46-5.30 (1H, m), 4.41 (1H, dd, J=14.2, 5.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=14.2, 5.2Hz), 4.29-4.15 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=9.2, 3.6Hz), 3.47 (1H, dd, J=9.2, 6.8), 3.31-3.16 (2H, m), 2.93 (6H, s), 1.75-0.74 (20H, m)。



実施例 2 (83)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

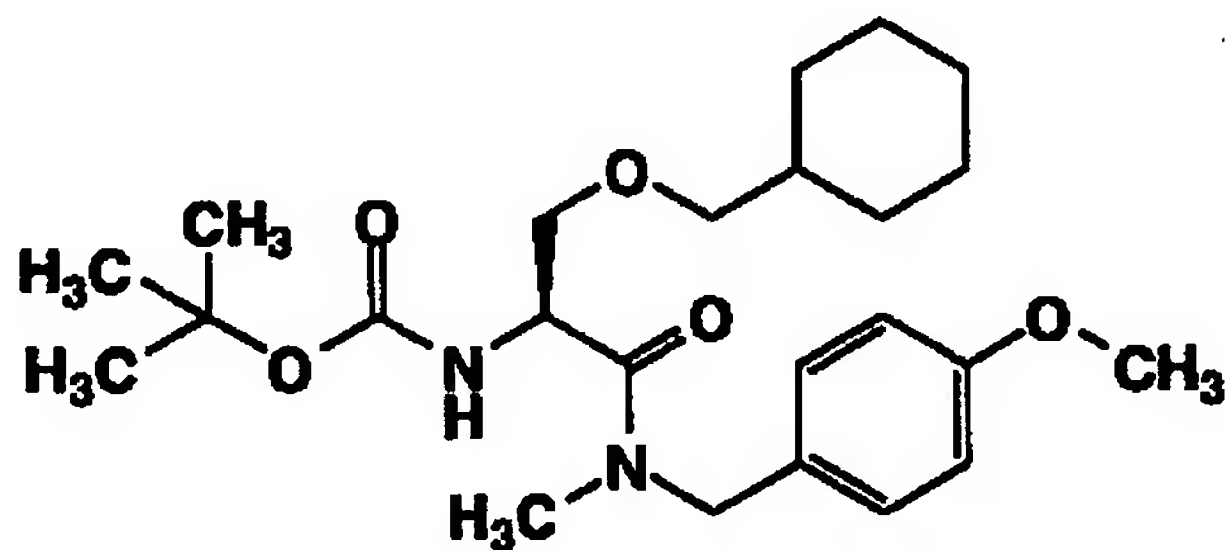
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.16 (2H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 6.78-6.68 (1H, m), 5.46-5.28 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J=14.2, 5.4Hz), 4.35 (1H, dd, J=14.2, 5.6Hz), 4.28-4.16 (1H, m), 3.86-3.79 (4H, m), 3.47 (1H, dd, J=9.2, 7.0Hz), 3.27 (1H, dd, J=8.8, 6.4Hz), 3.20 (1H, dd, J=8.8, 6.2Hz), 1.75-0.74 (20H, m)。

10

実施例 2 (84)

(2S)-N-メチル-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

15



TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21-7.13 (2H, m), 6.89-6.80 (2H, m), 5.47-5.38 (1H, m), 5.00-

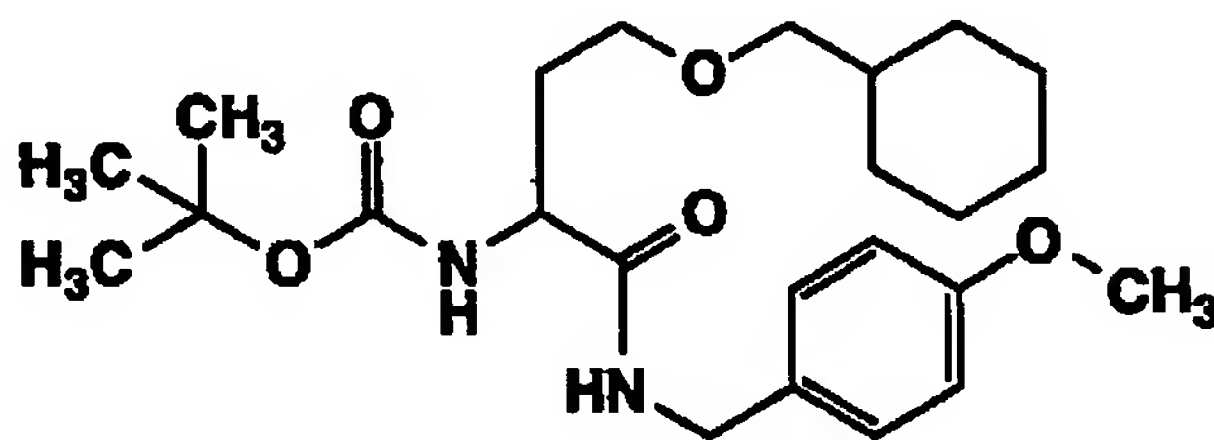
20



4.70 (2H, m), 4.45 (0.3H, d, J=16.6Hz), 4.30 (0.7H, d, J=14.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.66-3.47 (2H, m), 3.22-3.14 (2H, m), 3.01 (2.1H, s), 2.89 (0.9H, s), 1.74-0.74 (20H, m)。

## 5 実施例 2 (85)

(2RS) - N - (4-メトキシベンジル) - 4-シクロヘキシルメトキシ - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド



10

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.20 (2H, d, J=9Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 6.83-6.68 (1H, m), 6.00-5.85 (1H, m), 4.39 (2H, d, J=6Hz), 4.37-4.17 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.62-3.43 (2H, m), 3.13 (2H, d, J=6Hz), 2.16-1.97 (2H, m), 1.80-1.00 (9H, m), 1.42 (9H, s),

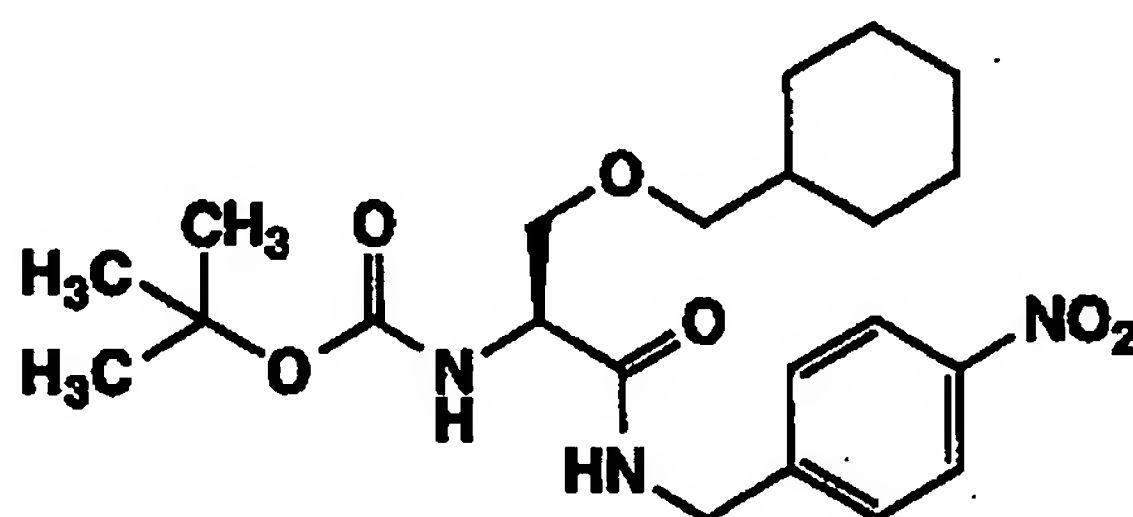
15 1.00-0.70 (2H, m)。

## 実施例 2 (86)

(2S) - N - (4-ニトロベンジル) - 3-シクロヘキシルメトキシ - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

20



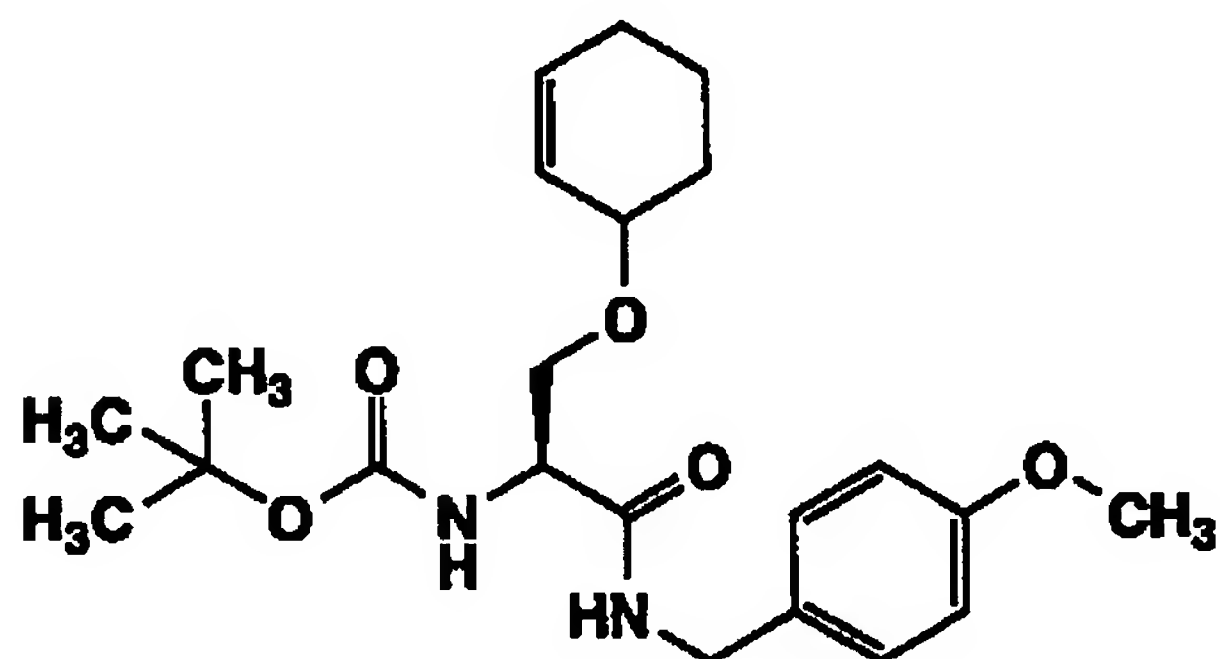


TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.22-8.14 (2H, m), 7.48-7.41 (2H, m), 7.02-6.94 (1H, m), 5.37  
 5 (1H, d, J=6.4Hz), 4.64 (1H, dd, J=13.2, 5.8Hz), 4.53 (1H, dd, J=13.2, 6.2Hz), 4.34-  
 4.22 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=9.2, 3.6Hz), 3.52 (1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 3.30 (1H,  
 dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.24 (1H, dd, J=9.2, 6.0Hz), 1.77-0.78 (20H, m)。

#### 実施例 2 (87)

- 10 (2S) - N - (4-メトキシベンジル) - 3 - (2-シクロヘキセニルオキシ) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



- 15 TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

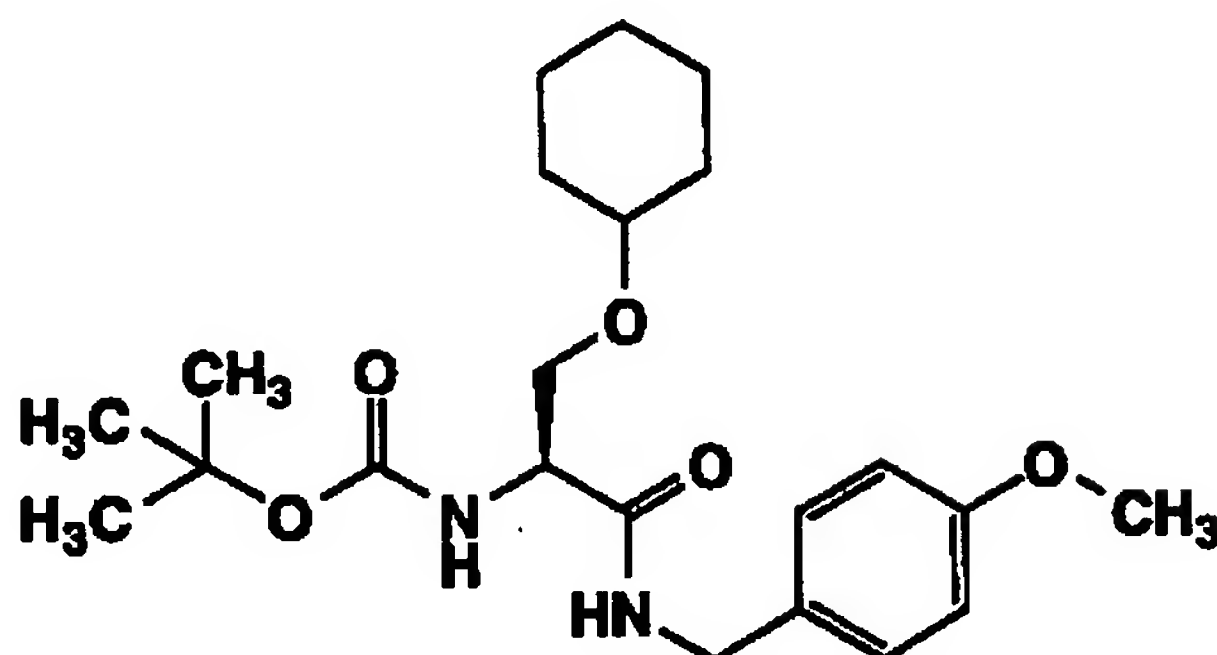
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20 (2H, d, J=9Hz), 6.84 (2H, d, J=9Hz), 6.84-6.59 (1H, m),  
 5.90-5.78 (1H, m), 5.74-5.60 (1H, m), 5.52-5.34 (1H, m), 4.41 (2H, d, J=6Hz), 4.30-  
 4.15 (1H, m), 4.00-3.83 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.64-3.48 (1H, m), 2.05-1.90 (2H, m),  
 1.90-1.35 (4H, m), 1.43 (9H, s)。



実施例 2 (88)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルオキシ - 2 -  
 t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

5



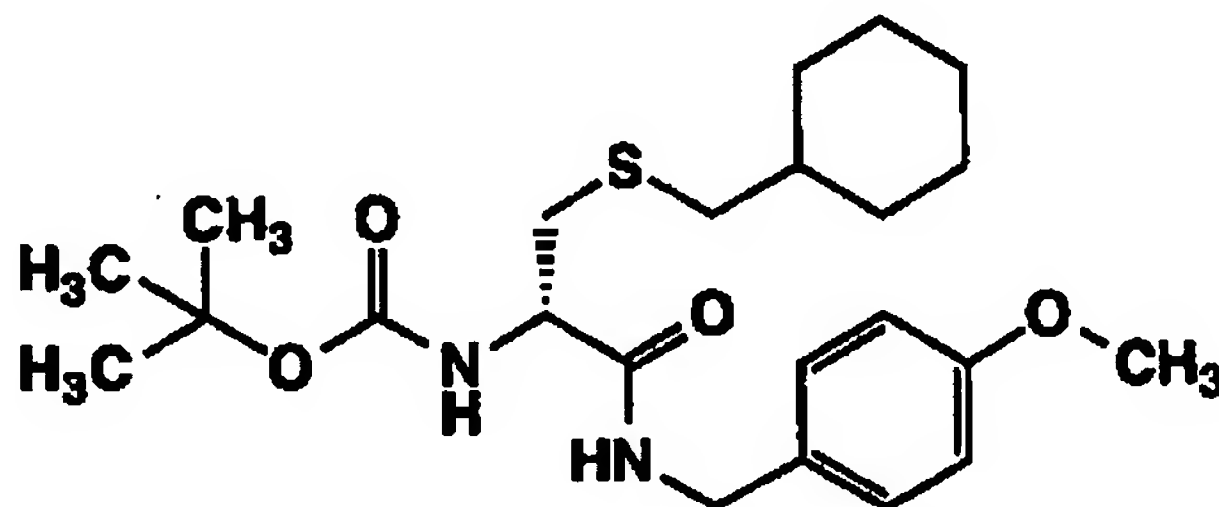
TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 6.85-6.70 (1H, m),

10 5.50-5.30 (1H, m), 4.41 (2H, d, J=6Hz), 4.26-4.14 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J=9, 4Hz),  
 3.80 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=9, 7Hz), 3.36-3.20 (1H, m), 1.90-1.05 (10H, m), 1.44  
 (9H, s)。

実施例 2 (89)

15 (2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



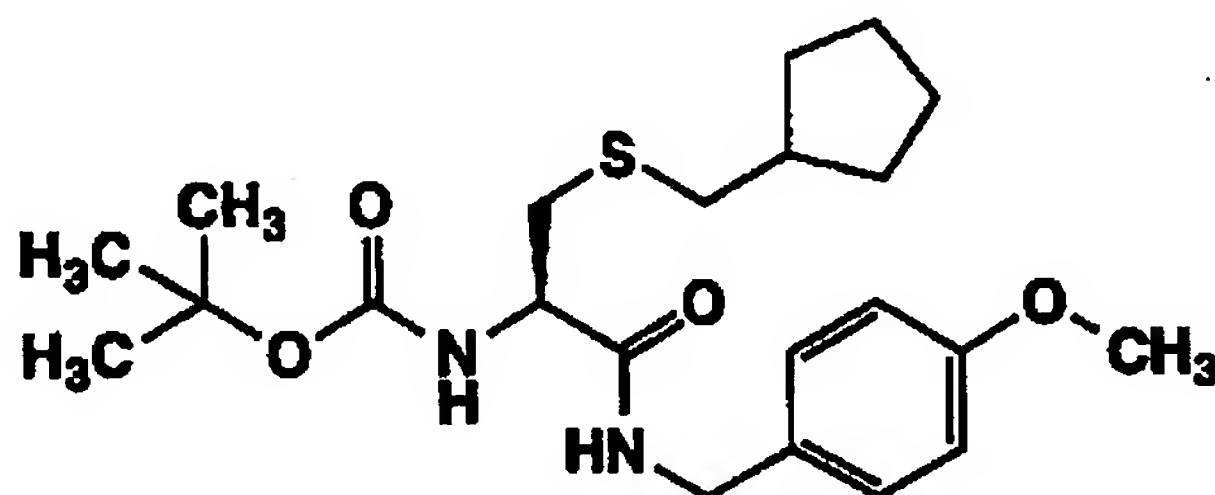


TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.90-6.82 (2H, m), 6.68-6.58 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=7.4Hz), 4.40 (2H, d, J=6.0Hz), 4.28-4.18 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=13.6, 5.6Hz), 2.82 (1H, dd, J=13.6, 7.0Hz), 2.48 (1H, dd, J=12.8, 7.0), 2.39 (1H, dd, J=12.8, 6.6Hz), 1.86-0.80 (20H, m)。

## 実施例 2 (90)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロペンチルメチルチオ -  
2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



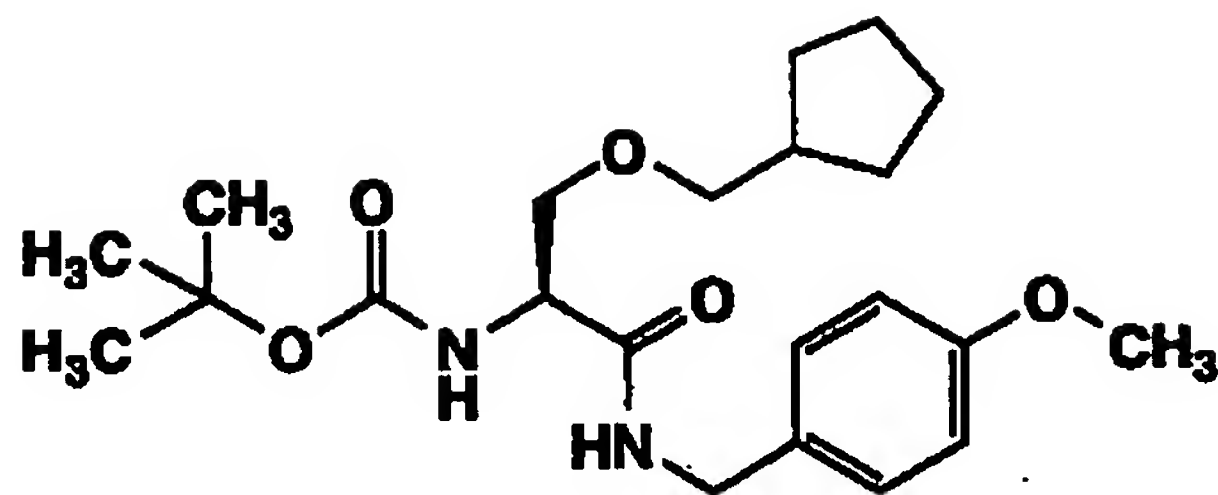
TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 6.68-6.59 (1H, m), 5.36 (1H, d, J=7.4Hz), 4.39 (2H, d, J=5.6Hz), 4.29-4.19 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=13.6, 5.4Hz), 2.84 (1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.54 (2H, d, J=7.4Hz), 2.10-1.95 (1H, m), 1.91-1.08 (17H, m)。

## 20 実施例 2 (91)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロペンチルメトキシ -  
2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





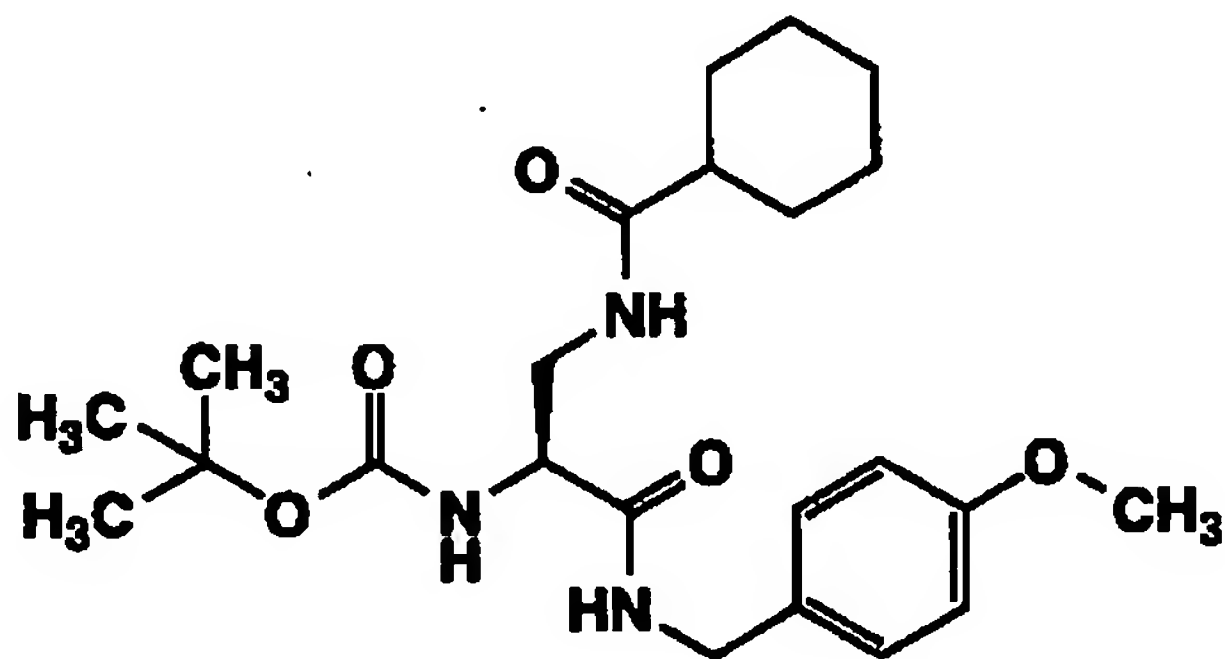
**TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル：ヘキサン=1：2)；**

**NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.16 (2H, m), 7.01-6.82 (2H, m), 6.81-6.69 (1H, m), 5.42**

5 (1H, d, J=5.8Hz), 4.44 (1H, dd, J=15.4, 6.0Hz), 4.37 (1H, dd, J=15.4, 5.8Hz), 4.29-4.18 (1H, m), 3.84 (1H, dd, J=9.2, 3.8Hz), 3.80 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=9.2, 7.0Hz), 3.37 (1H, dd, J=16.8, 7.4Hz), 3.28 (1H, dd, J=16.8, 6.8Hz), 2.14-1.99 (1H, m), 1.75-0.83 (17H, m).

## 10 实施例 2 (92)

(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルカルボニルアミノ-2-トートキシカルボニルアミノプロパンアミド



15

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

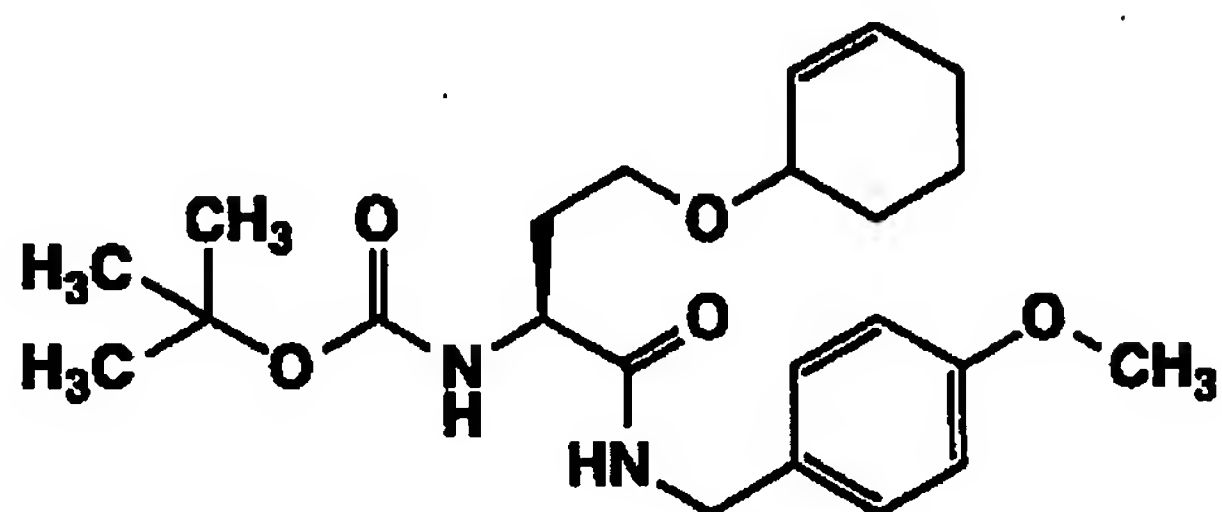
NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.22-7.14 (2H, m), 6.87-6.80 (2H, m), 4.40 (1H, d, J=14.8Hz), 4.29 (1H, d, J=14.8Hz), 4.25-4.20 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.72-3.48 (2H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.86-1.16 (19H, m)。



実施例 2 (93)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (2 - シクロヘキセニルオキシ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタンアミド

5



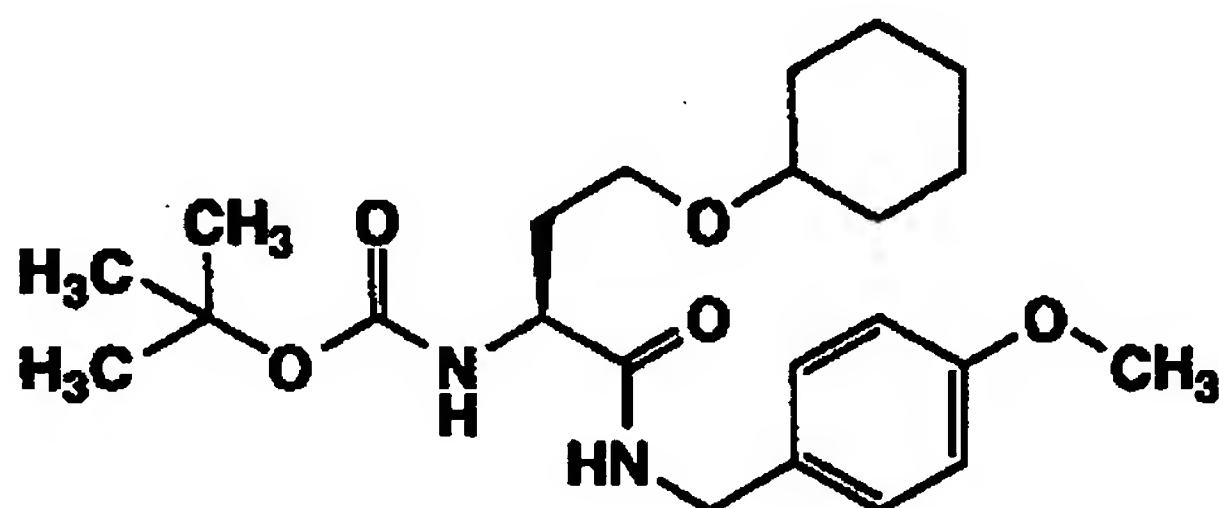
TLC : Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.24-7.15 (2H, m), 6.94-6.78 (3H, m), 5.94-5.74 (2H, m), 5.72-

10 5.60 (1H, m), 4.50-4.15 (3H, m), 3.82-3.52 (3H, m), 3.80 (3H, s), 2.13-1.90 (4H, m),  
1.80-1.35 (4H, m), 1.42 (9H, s)。

実施例 2 (94)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 4 - シクロヘキシルオキシ - 2 -  
15 t - ブトキシカルボニルアミノブタンアミド



TLC : Rf 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

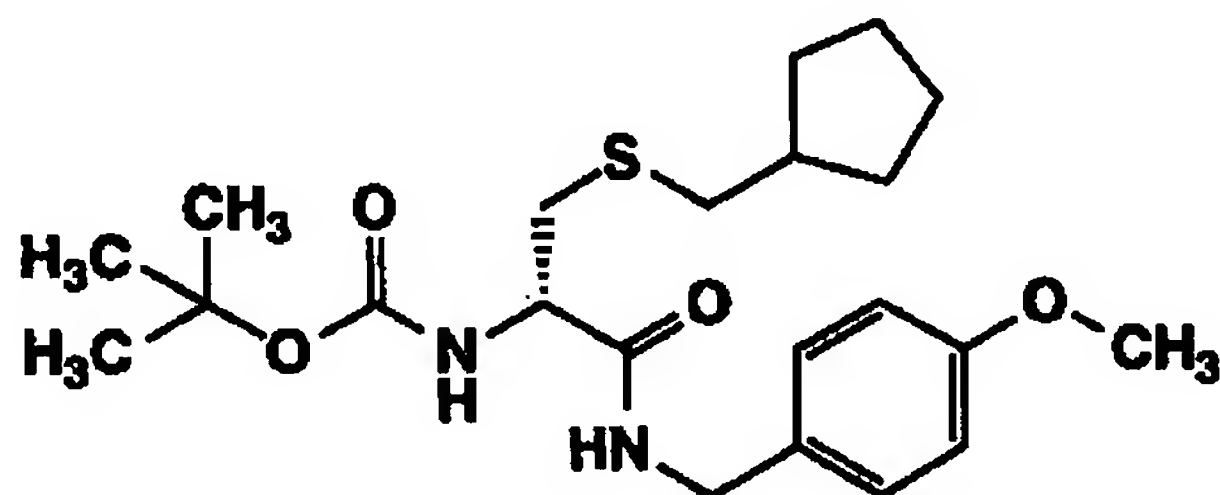
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.15 (2H, m), 7.00-6.80 (3H, m), 6.03-5.88 (1H, m), 4.52-



4.15 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.71-3.42 (2H, m), 3.26-3.08 (1H, m), 2.10-1.95 (2H, m), 1.85-1.05 (10H, m), 1.42 (9H, s)。

### 実施例 2 (95)

- 5 (2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロペンチルメチルチオ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

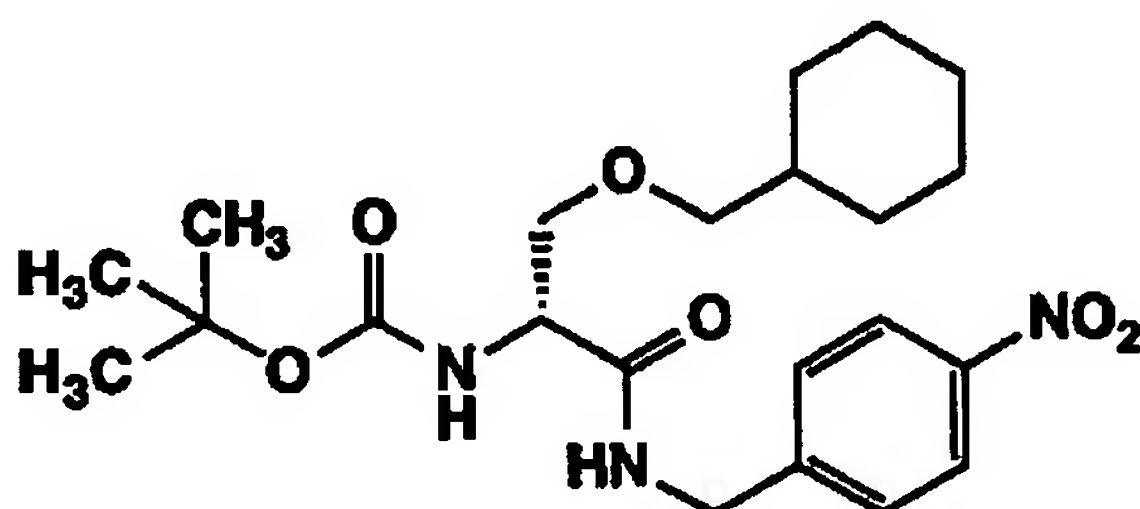


- 10 TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル : クロロホルム = 15 : 100) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.90-6.82 (2H, m), 6.64 (1H, t, J=6.0Hz), 5.36 (1H, d, J=7.2Hz), 4.39 (2H, d, J=6.0Hz), 4.29-4.19 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=14.0, 5.4Hz), 2.84 (1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.54 (2H, d, J=7.0Hz), 2.13-1.91 (1H, m), 1.90-1.08 (17H, m)。

15

### 実施例 2 (96)

- (2R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



20

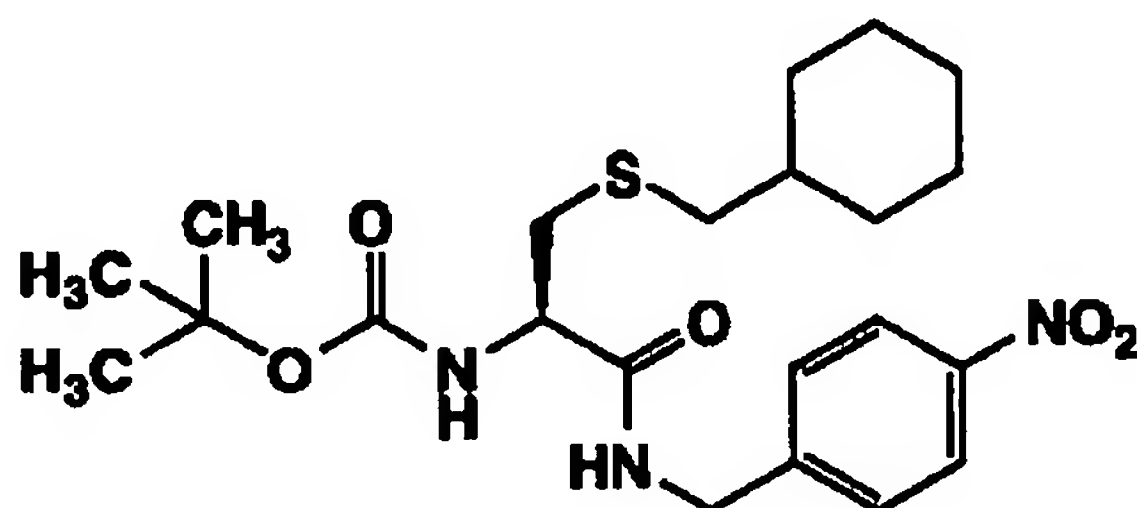


TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.21-8.14 (2H, m), 7.48-7.41 (2H, m), 7.03 (1H, t, J=5.8Hz),  
 5.39 (1H, d, J=6.2Hz), 4.63 (1H, dd, J=16.2, 5.8Hz), 4.53 (1H, dd, J=16.2, 6.2Hz),  
 5 4.36-4.22 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=9.0, 3.6Hz), 3.53 (1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 3.30  
 (1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.24 (1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 1.79-0.76 (20H, m)。

### 実施例 2 (97)

(2R) -N- (4-ニトロベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-  
 10 -t-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



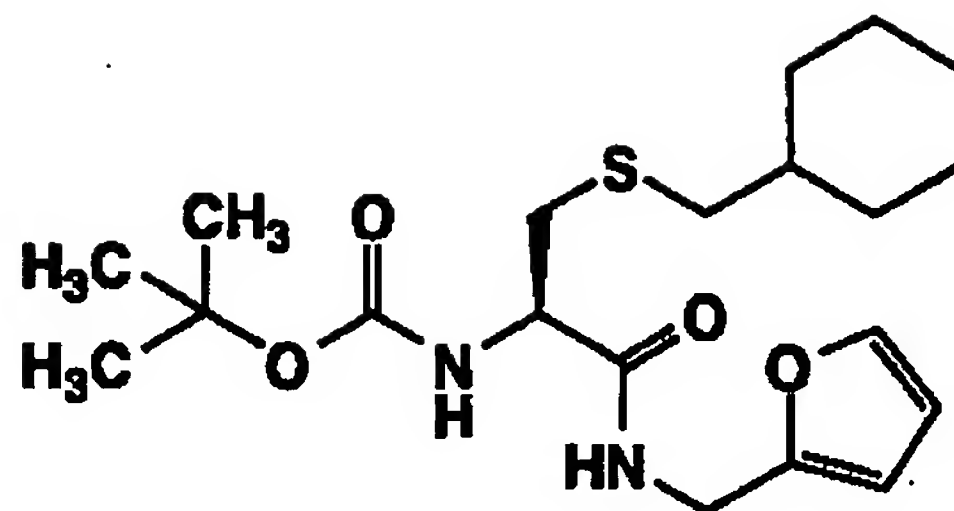
TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.19-8.14 (2H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=6.0Hz),  
 5.44 (1H, d, J=7.2Hz), 4.66-4.47 (2H, m), 4.36-4.25 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J=13.8,  
 5.8Hz), 2.86 (1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.56-2.33 (2H, m), 1.95-0.71 (20H, m)。

### 実施例 2 (98)

20 (2R) -N- (フラン-2-イルメチル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-  
 -2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





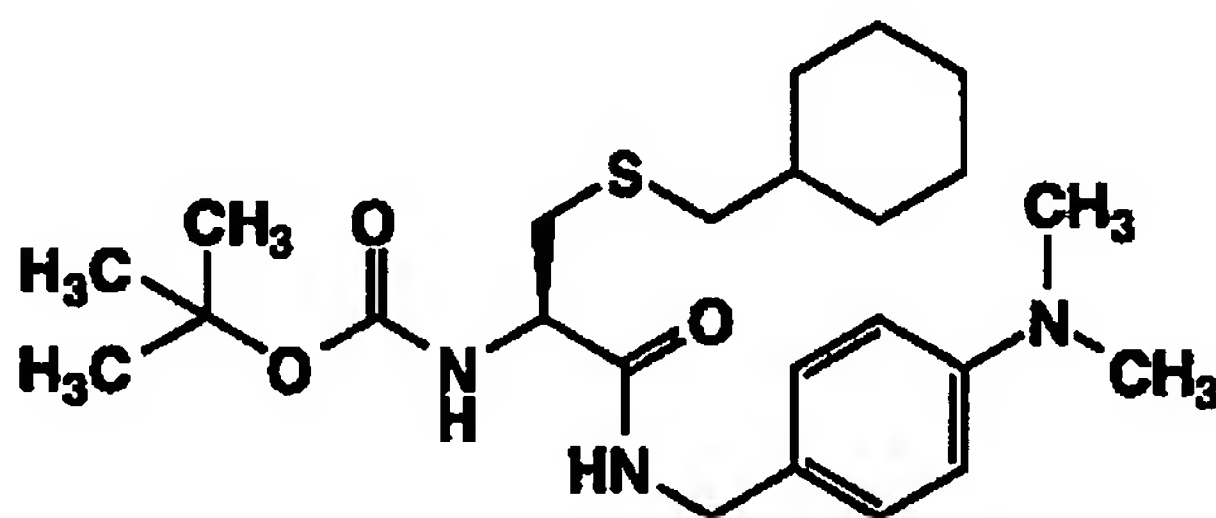
TLC: R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37-7.34 (1H, m), 6.76-6.71 (1H, m), 6.33 (1H, dd, J=5.0,

5 1.8Hz), 6.26-6.23 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=7.2Hz), 4.51 (1H, dd, J=15.4, 5.4Hz),  
4.40 (1H, dd, J=15.4, 5.4Hz), 4.28-4.18 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J=13.8, 5.4Hz), 2.81  
(1H, dd, J=13.8, 7.0Hz), 2.45 (1H, dd, J=12.6, 7.0Hz), 2.39 (1H, dd, J=12.6, 6.6Hz),  
1.88-0.78 (20H, m)。

#### 10 実施例 2 (99)

(2R) - N - (4 - ジメチルアミノベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチル  
チオ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

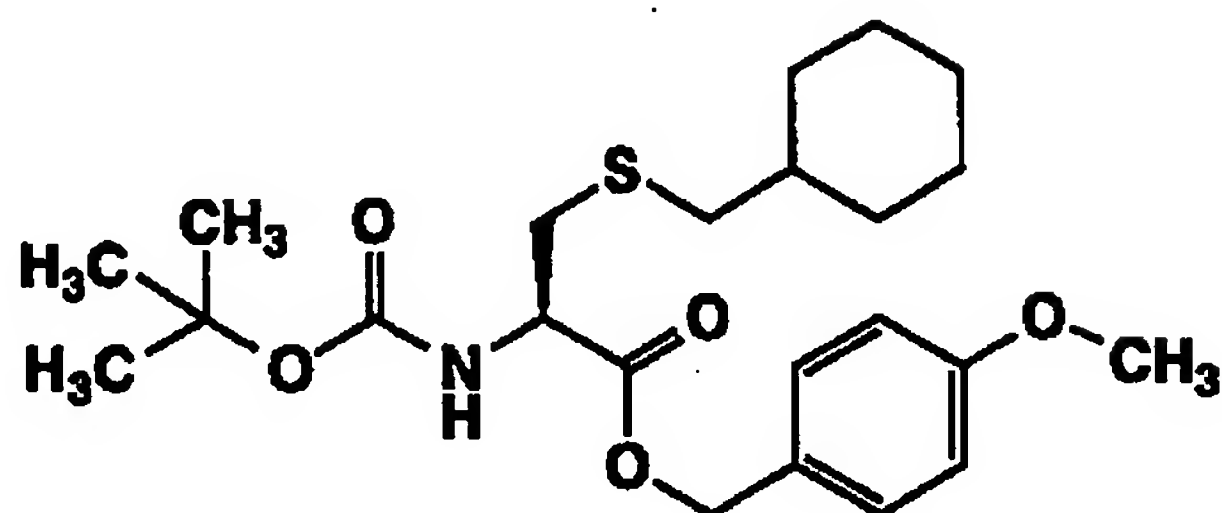
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20-7.12 (2H, m), 6.73-6.67 (2H, m), 6.55-6.51 (1H, m), 5.35  
(1H, d, J=7.4Hz), 4.44-4.17 (3H, m), 2.98 (1H, dd, J=13.8, 5.4Hz), 2.94 (6H, s),  
2.82 (1H, dd, J=13.8, 7.0Hz), 2.51-2.34 (2H, m), 1.88 -0.79 (20H, m)。

20



実施例 2 (100)

(2R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチ  
オプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル



5

TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-7.25 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 5.36 (1H, d, J=8.0Hz),

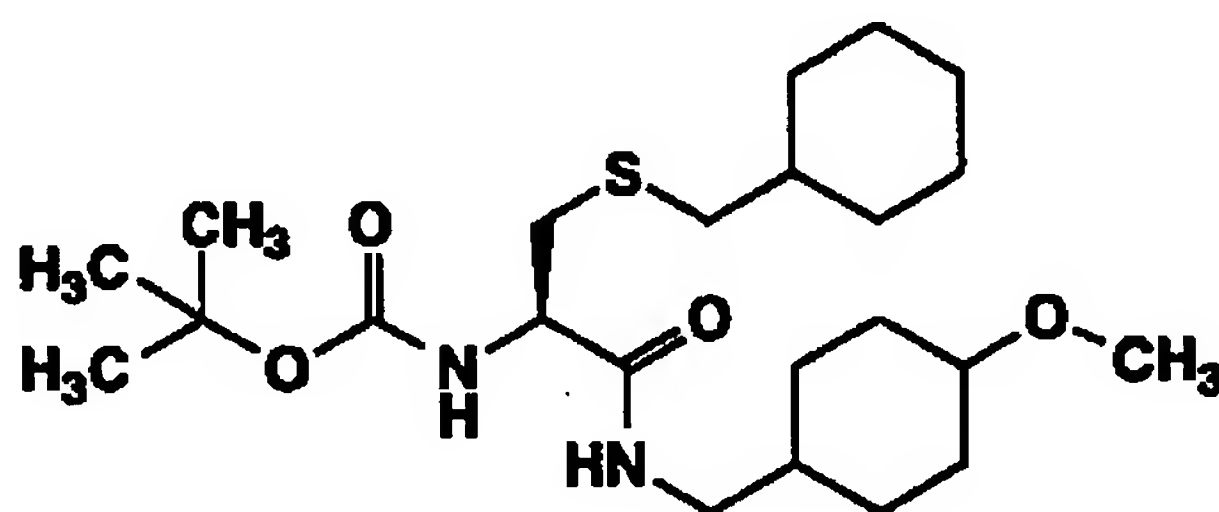
5.16 (1H, d, J=11.6Hz), 5.08 (1H, d, J=11.6Hz), 4.57-4.48 (1H, m), 3.81 (3H, s),

10 2.93 (2H, d, J=4.8Hz), 2.35 (2H, d, J=7.0Hz), 1.85-0.75 (20H, m)。

実施例 2 (101)

(2R) - N-(4-メトキシシクロヘキシルメチル) - 2-tert-ブトキシカル  
ボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

15



(メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、  
単一物である。なお、この化合物は実施例 2 (102) の化合物の異性体に相  
20 当する。)



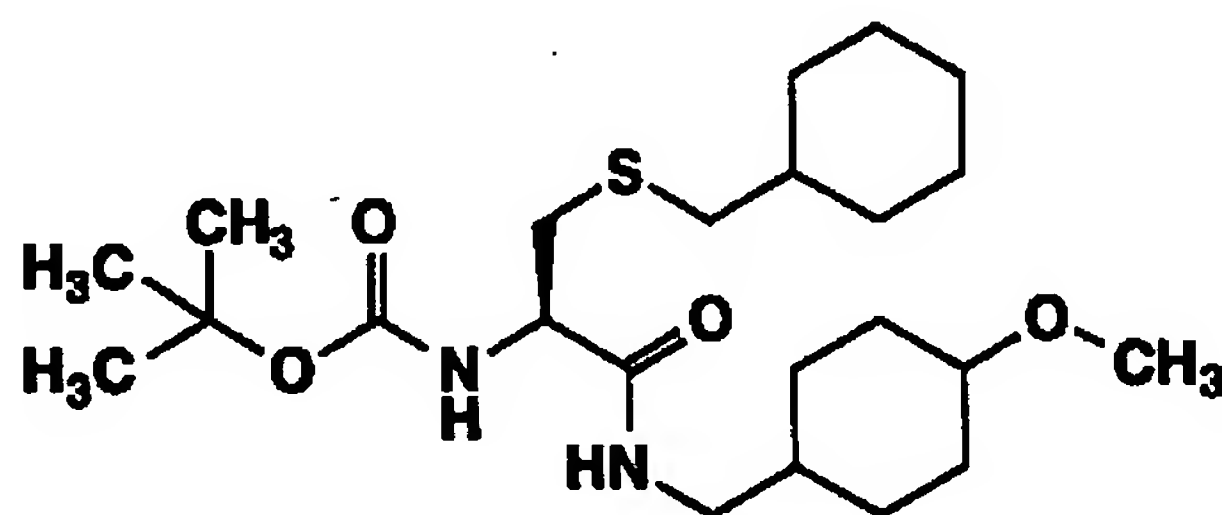
TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.47 (1H, t, J=6.0Hz), 5.37 (1H, d, J=7.4Hz), 4.22-4.12 (1H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.17-3.09 (2H, m), 2.95 (1H, dd, J=13.6, 5.6Hz), 2.78 (1H, dd, J=13.6, 6.8Hz), 2.54-2.38 (2H, m), 2.00-0.81 (29H, m)。

5

### 実施例 2 (102)

(2R) -N-(4-メトキシシクロヘキシルメチル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



10

(メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 2 (101) の化合物の異性体に相当する。)

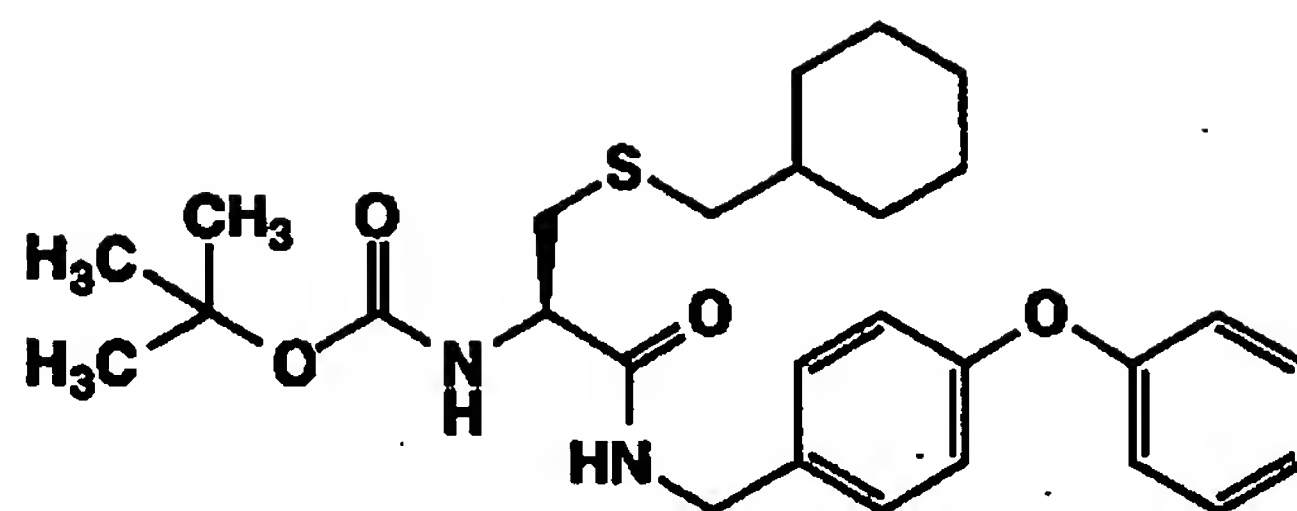
15 TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.46 (1H, t, J=5.6Hz), 5.36 (1H, d, J=7.0Hz), 4.22-4.12 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.17-2.91 (4H, m), 2.79 (1H, dd, J=13.8, 7.0Hz), 2.54-2.38 (2H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.89-0.82 (27H, m)。

### 20 実施例 2 (103)

(2R) -N-(4-フェノキシベンジル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

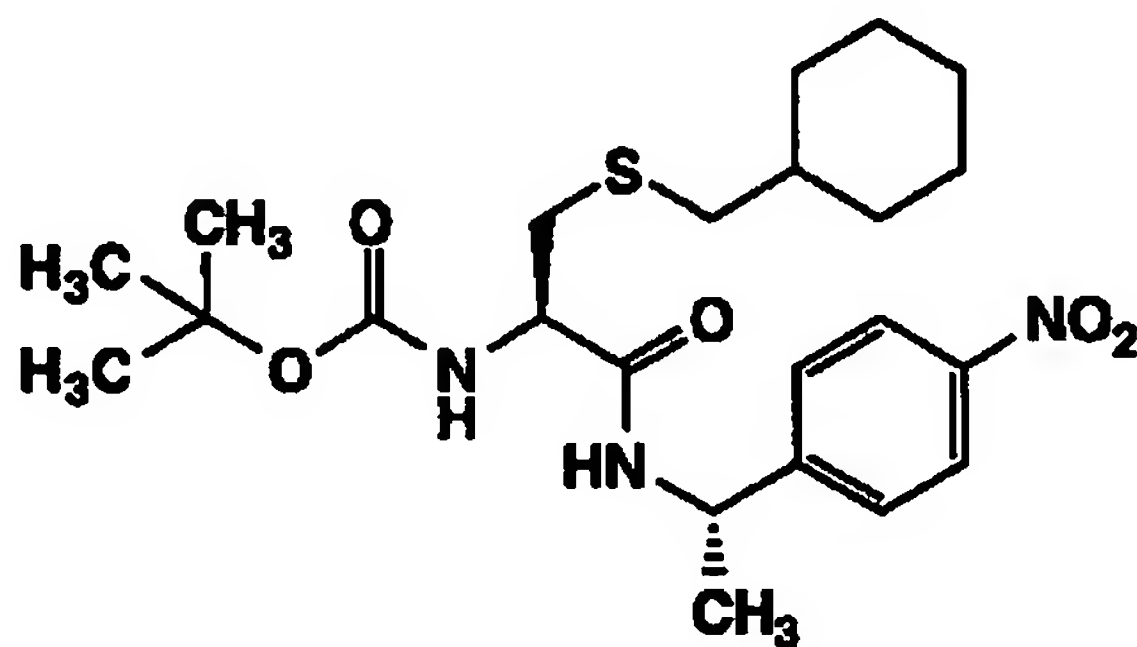




NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.39-7.22 (m, 4H), 7.15-7.06 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 4H), 6.70 (t, J=5.3Hz, 1H), 5.35 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.44 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H),  
 5 2.99 (dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 2.83 (dd, J=14.0, 7.0Hz, 1H), 2.52-2.36 (m, 2H), 1.88-0.79 (m, 20H)。

#### 実施例 2 (104)

(2R) - N - ( (1S) - 1 - (4 - ニトロフェニル) エチル ) - 2 - t -  
 10 ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

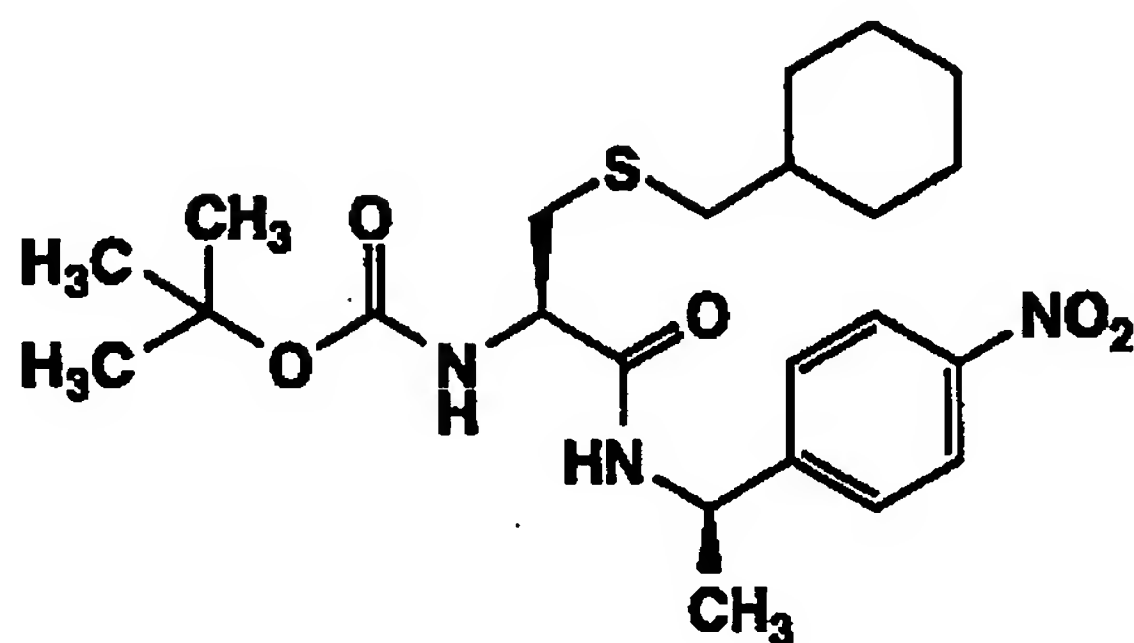
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.25-8.15 (2H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=7Hz), 5.36 (1H, d, J=7Hz), 5.15 (1H, quintet, J=7Hz), 4.21 (1H, td, J=7, 5Hz), 2.93 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.79 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.44 (2H, d, J=7Hz), 1.88-0.78 (11H, m), 1.52 (3H, d, J=7Hz), 1.46 (9H, s)。



実施例 2 (105)

(2R) -N- ((1R) -1- (4-ニトロフェニル) エチル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

5

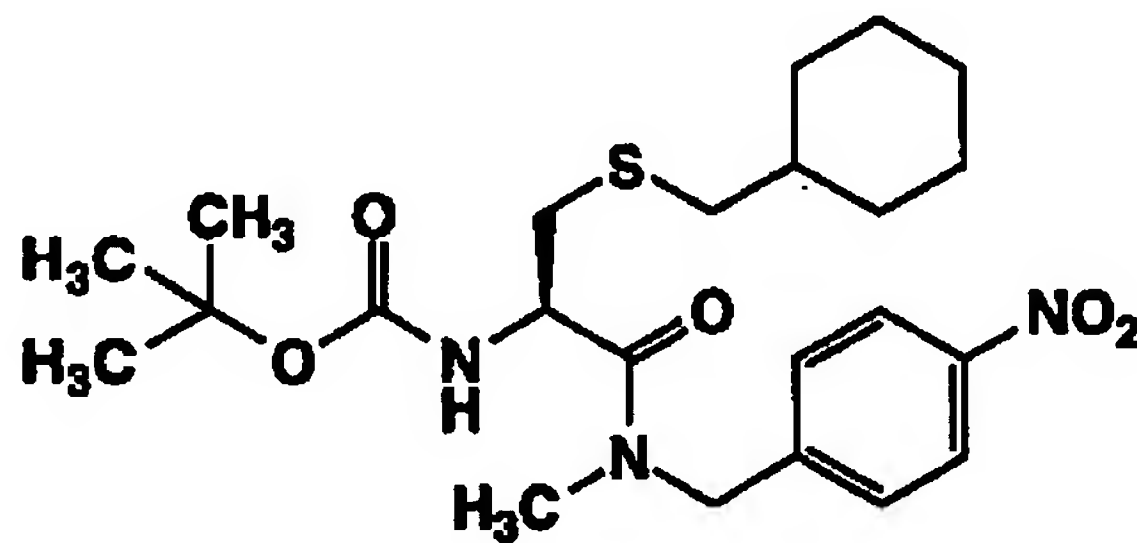


TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22-8.15 (2H, m), 7.51-7.44 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=7.8Hz),  
 10 5.32 (1H, d, J=7.0Hz), 5.21-5.06 (1H, m), 4.27-4.17 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J=14.0,  
 5.8Hz), 2.80 (1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.44 (1H, dd, J=12.4, 6.8Hz), 2.38 (1H, dd,  
 J=12.4, 6.6Hz), 1.88-0.80 (23H, m)。

実施例 2 (106)

15 (2R) -N-メチル-N- (4-ニトロベンジル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



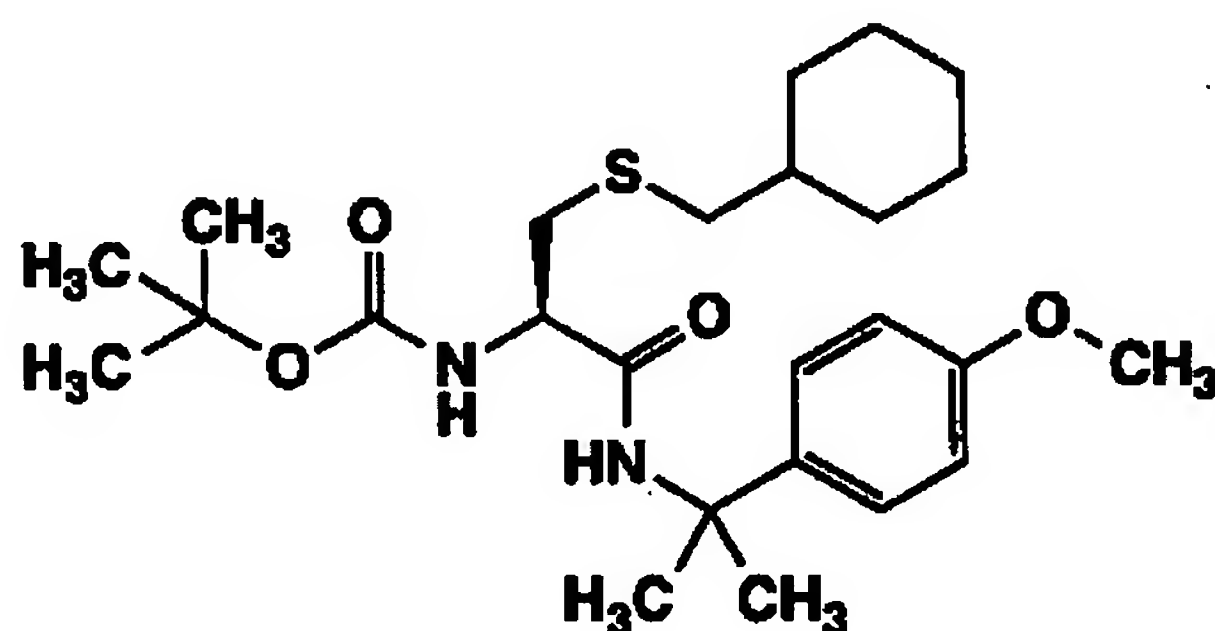


TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.25-8.16 (2H, m), 7.48-7.41 (2H, m), 5.38-5.25 (1H, m), 4.95-4.60 (3H, m), 3.14 (2.33H, s), 2.98 (0.67H, s), 2.96-2.66 (2H, m), 2.46 (1.56H, d, J=6.6Hz), 2.33 (0.44H, d, J=6.6Hz), 1.88-0.81 (20H, m)。

## 実施例 2 (107)

(2R) - N - (1 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチルエチル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



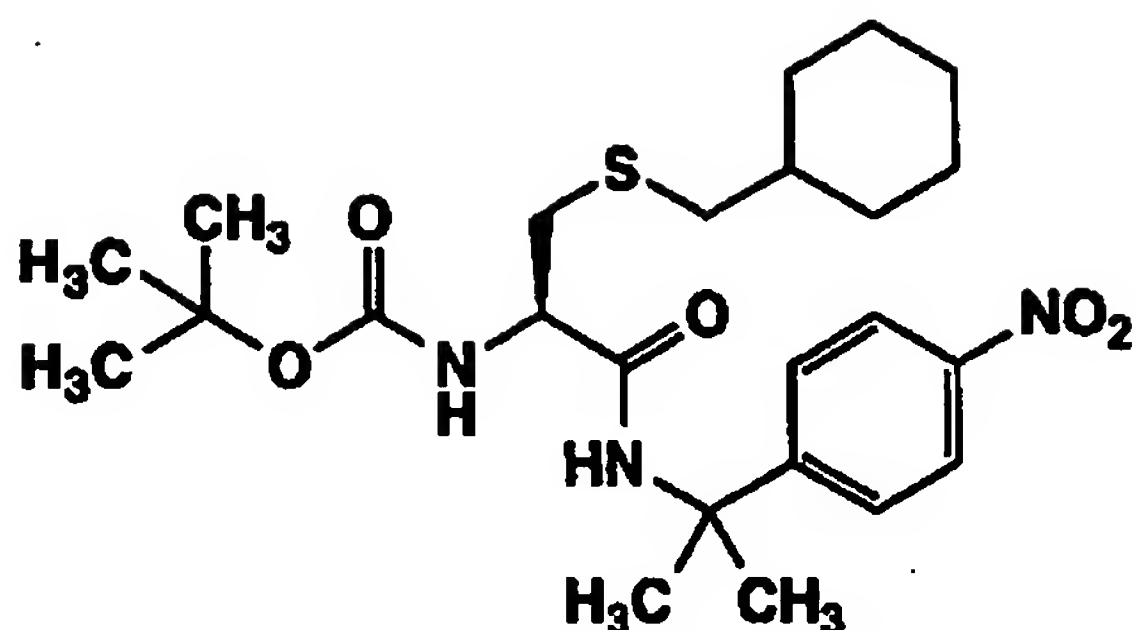
TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37-7.26 (2H, m), 6.89-6.79 (2H, m), 6.70 (1H, bs), 5.36 (1H, d, J=8Hz), 4.11 (1H, td, J=7, 5Hz), 3.80 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.75 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80 (11H, m), 1.70 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.47 (9H, s)。

## 実施例 2 (108)

(2R) - N - (1 - メチル - 1 - (4 - ニトロフェニル) エチル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



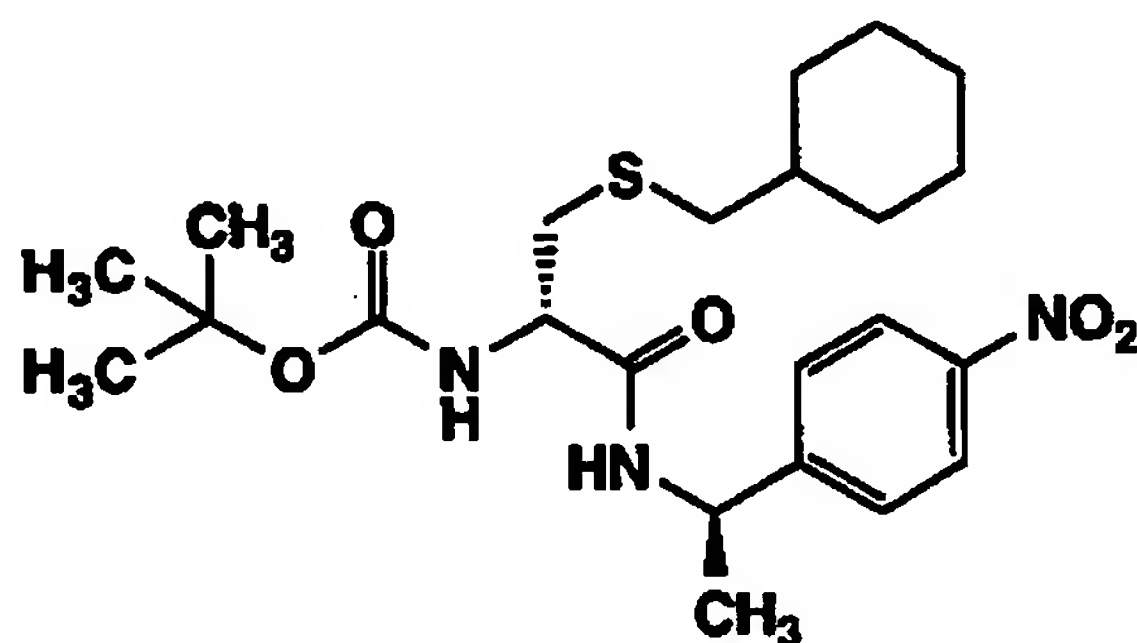


TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.22-8.12 (2H, m), 7.60-7.49 (2H, m), 6.89 (1H, bs), 5.31 (1H, d, J=8Hz), 4.14 (1H, td, J=7, 5Hz), 2.90 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.75 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80 (11H, m), 1.71 (3H, s), 1.70 (3H, s), 1.50 (9H, s)。

#### 10 実施例 2 (109)

(2S) -N-((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



15

TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

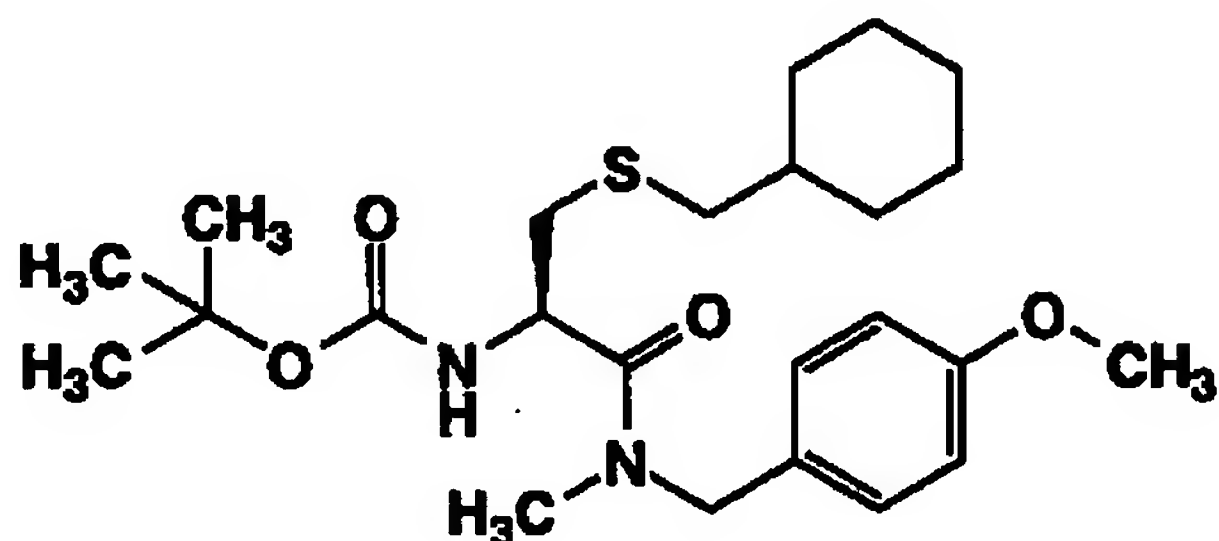
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.23-8.16 (2H, m), 7.53-7.46 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=7.4Hz), 5.36 (1H, d, J=7.4Hz), 5.22-5.08 (1H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J=13.6,



5.6Hz) 2.78 (1H, dd, J=13.6, 7.0Hz), 2.44 (2H, d, J=6.8Hz), 1.88-0.80 (23H, m)。

### 実施例 2 (110)

(2R) -N-メチル-N-(4-メトキシベンジル) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



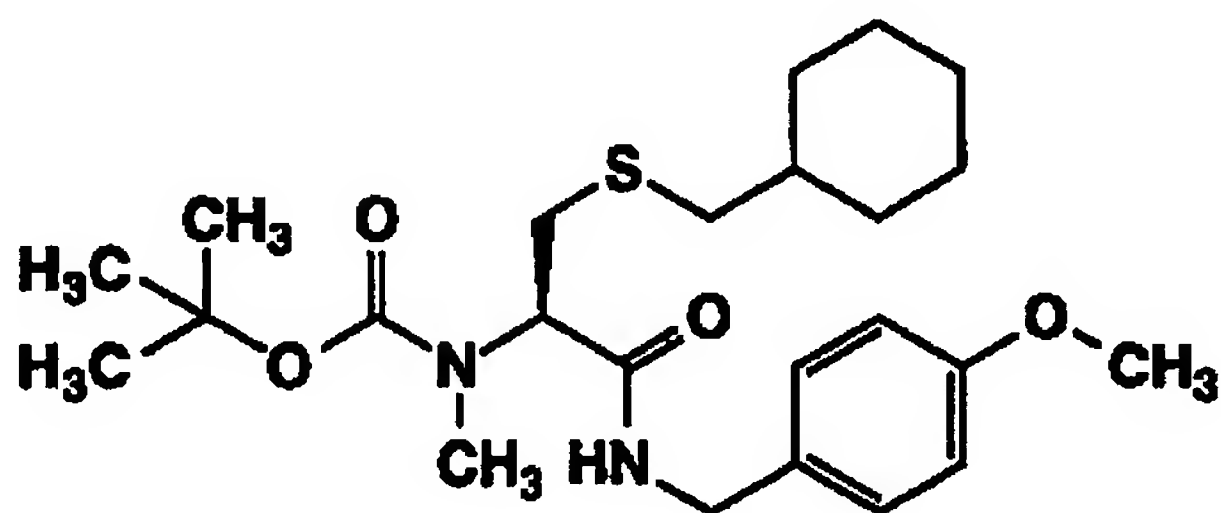
TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2)。

10

### 実施例 2 (111)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(N'-メチル-N'-(t-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパンアミド

15

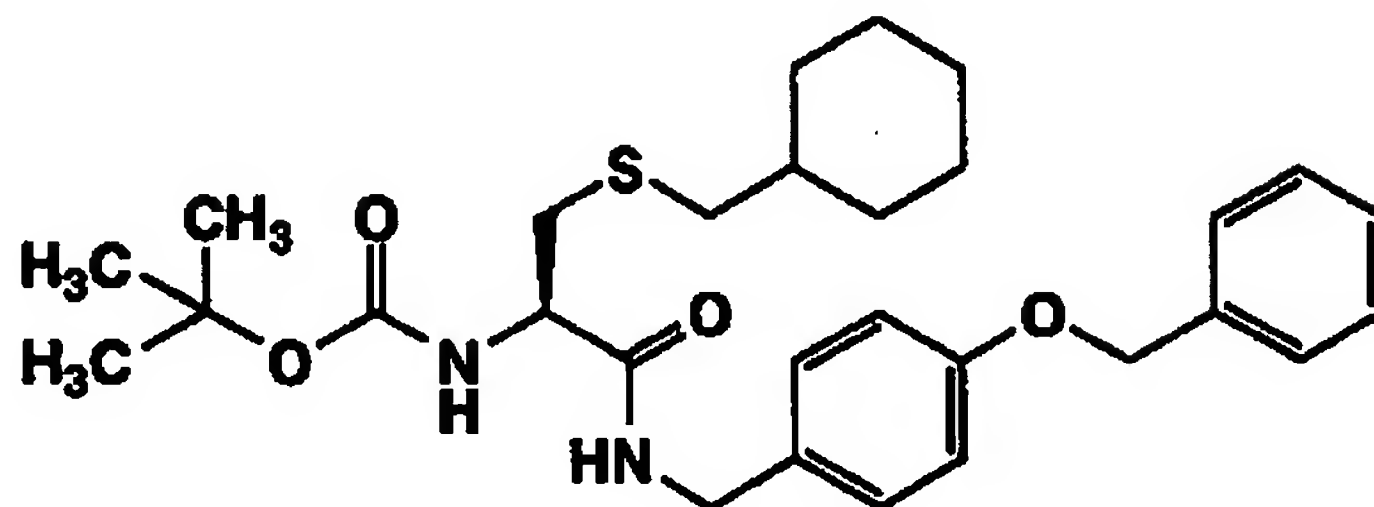


TLC: Rf 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

### 20 実施例 2 (112)



(2R)-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-tert-ブトキシカルボニル  
 ルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.54 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

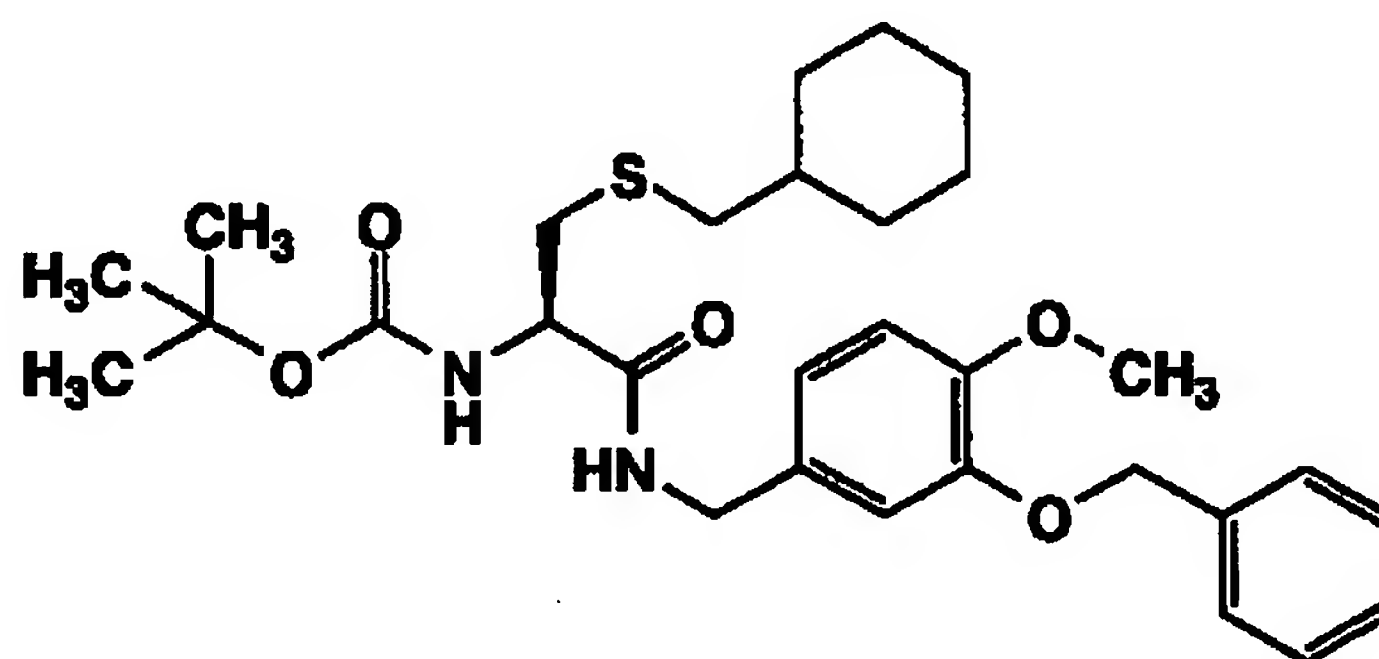
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46-7.15 (m, 7H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.64 (t, J=6.0Hz, 1H),  
 5.35 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.39 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 2.98  
 (dd, J=13.8, 5.8Hz, 1H), 2.82 (dd, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 2.42 (d, J=7.8Hz, 2H), 1.88-

10 0.76 (m, 20H)。

### 実施例 2 (113)

(2R)-N-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンジル)-2-tert-ブ  
 トキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

15



TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

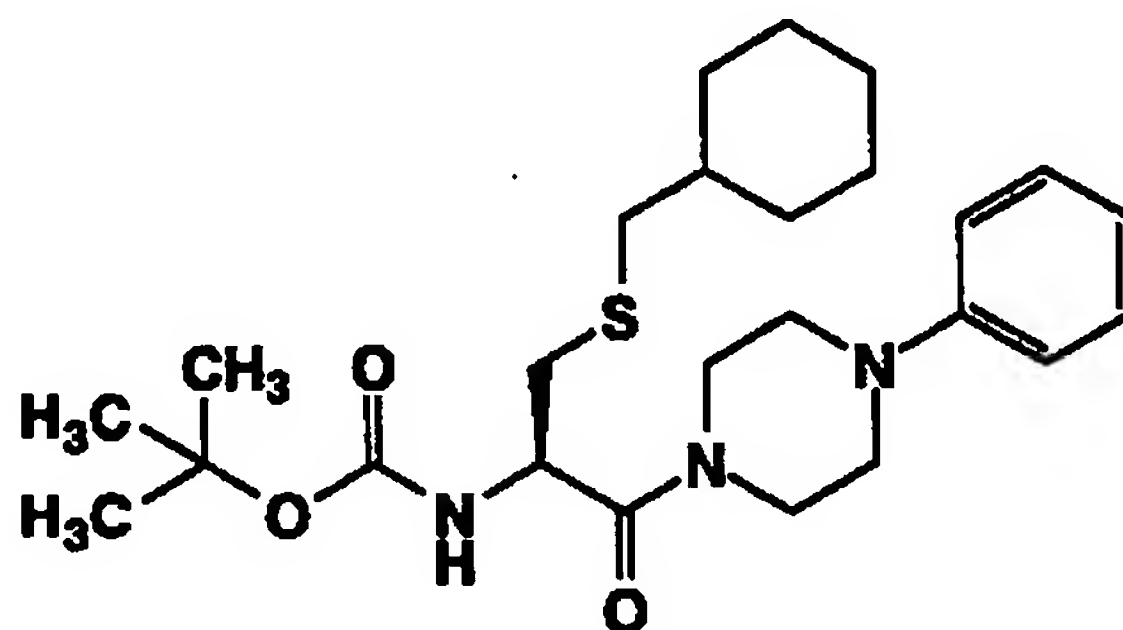
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.30 (m, 5H), 6.86-6.84 (m, 3H), 6.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H)



5.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.96 (dd,  $J = 13.6, 5.6$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J = 13.6, 6.6$  Hz, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 1.85-1.57 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 10H), 1.33-0.78 (m, 5H)。

#### 5 実施例 2 (114)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

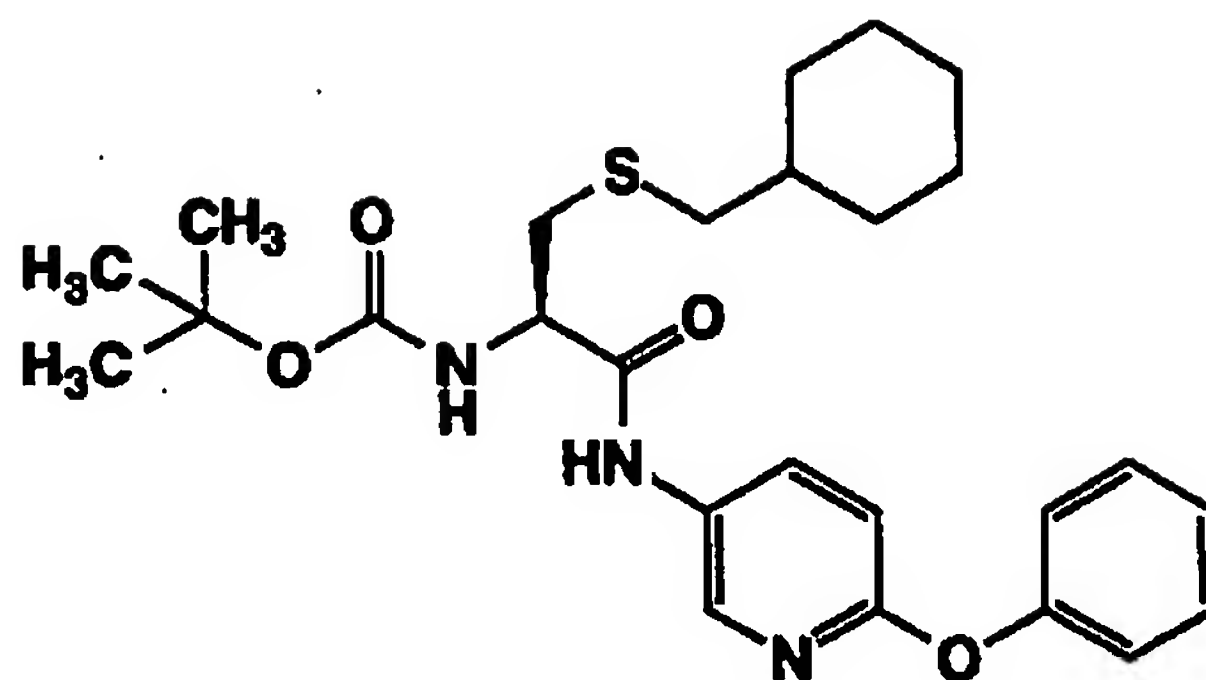
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.25 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 3H), 5.41 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.87 (dd,  $J=13.5, 7.5$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J=13.5, 6.0$  Hz, 1H), 2.44 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.84-0.86 (m, 20H)。

15

#### 実施例 2 (115)

(2R)-N-(2-フェノキシピリジン-5-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



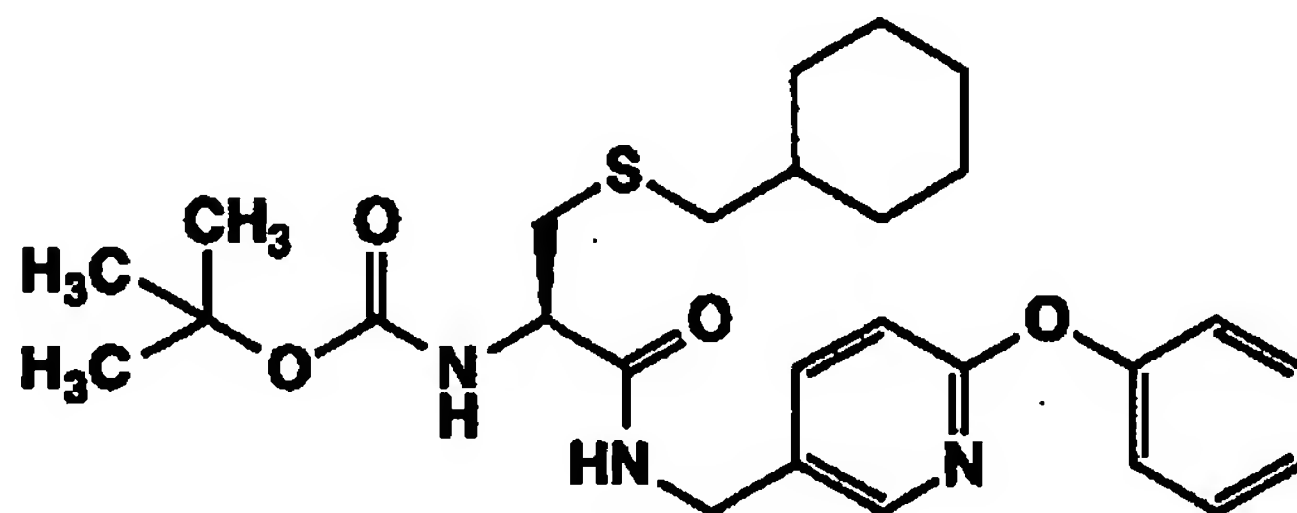


TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.53 (br. s, 1H), 8.20 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.07 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.22-7.09 (m, 3H), 6.89 (d, J=9.2Hz, 1H), 5.47 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.04 (dd, J=13.8, 6.2Hz, 1H), 2.88 (dd, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 2.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.90-0.79 (m, 20H)。

#### 実施例 2 (116)

- 10 (2R)-N-(2-フェノキシピリジン-5-イルメチル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



- 15 TLC: Rf 0.59 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

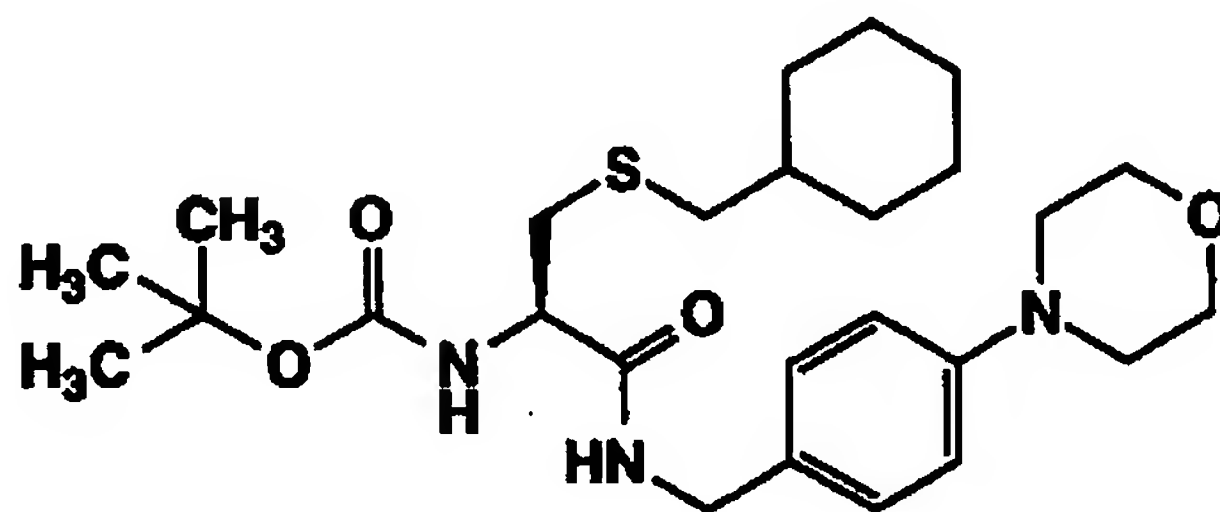
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.11-8.07 (m, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.25-7.08 (m, 4H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82-6.74 (m, 1H), 5.34 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.42 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 2.97 (dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.82



(dd, J=13.6, 6.6Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.88-0.78 (m, 20H)。

実施例 2 (117)

- (2R) -N-(4-(モルホリン-4-イル)ベンジル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



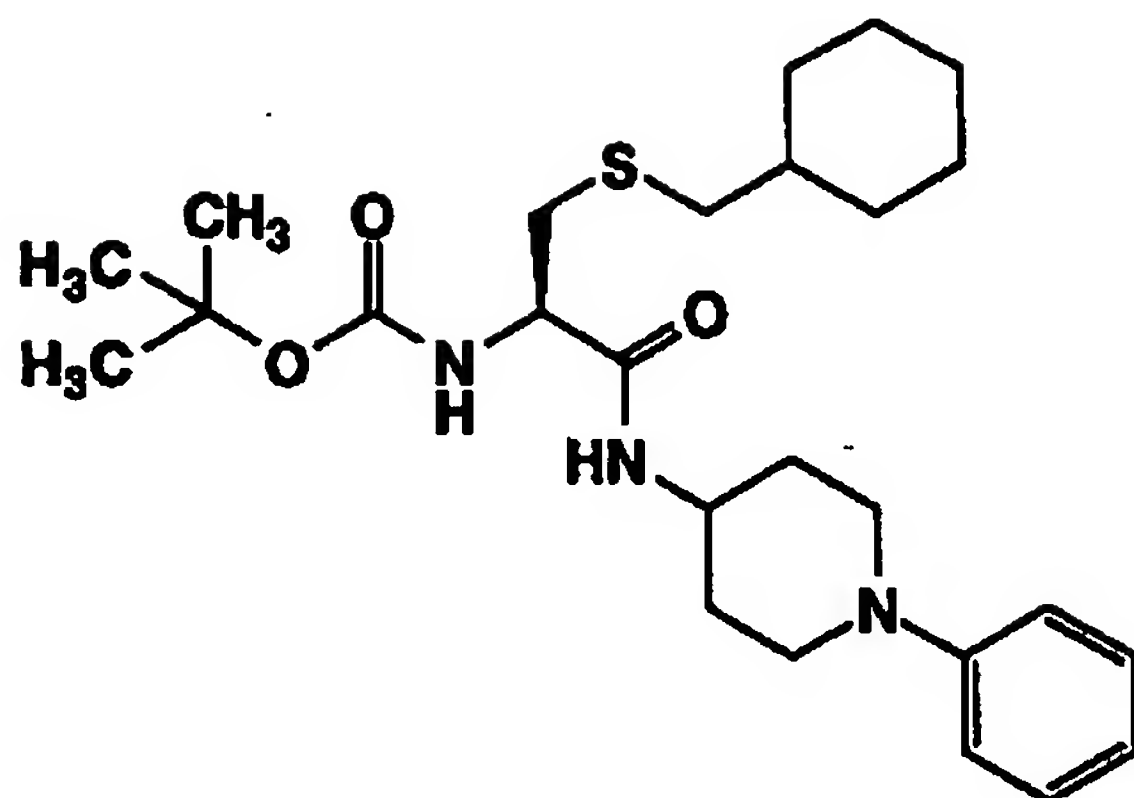
TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.23-7.18 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.60 (t, J=5.1Hz, 1H), 5.35 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.38 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.98 (dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.82 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.45 (dd, J=12.6, 6.6Hz, 1H), 2.40 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 1.85-0.82 (m, 20H)。

15 実施例 2 (118)

(2R) -N-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド





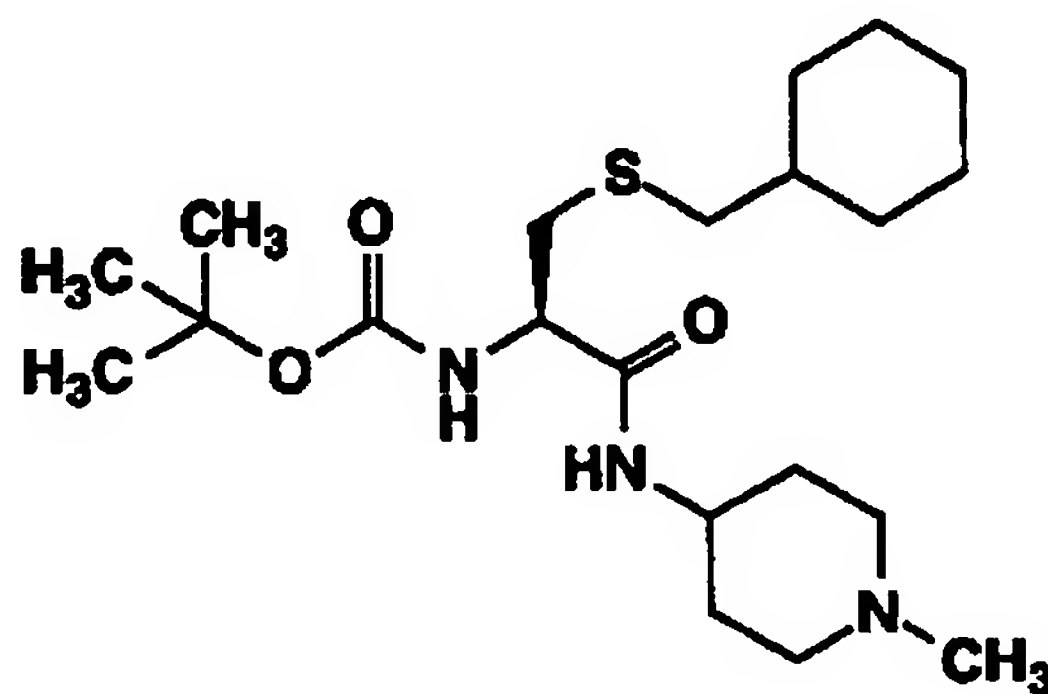
TLC: Rf 0.42 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.22 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.37

5 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 5.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 3H), 2.78 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 12.6, 6.6 Hz, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.87-1.78 (br, 2H), 1.76-1.54 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 10H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.86 (m, 2H)。

#### 10 実施例 2 (119)

(2R) -N-(1-メチルピペリジン-4-イル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



15

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール=9:1);



NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 2.97-2.75 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.86-1.56 (m, 7H), 1.53-1.59 (m, 10H), 1.30-0.86 (m, 5H)。

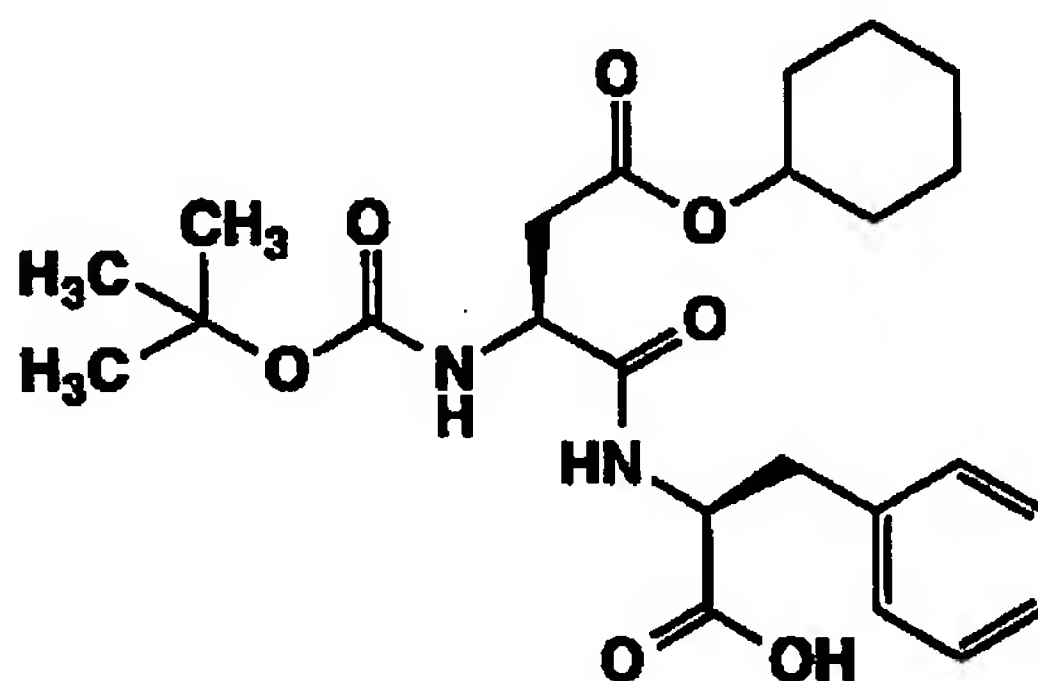
5

### 実施例 3 ～ 実施例 3 (1)

実施例 2 (64) および実施例 2 (65) で製造した化合物を参考例 3 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

### 10 実施例 3

(2S) - N - ( (1S) - 1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチル ) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

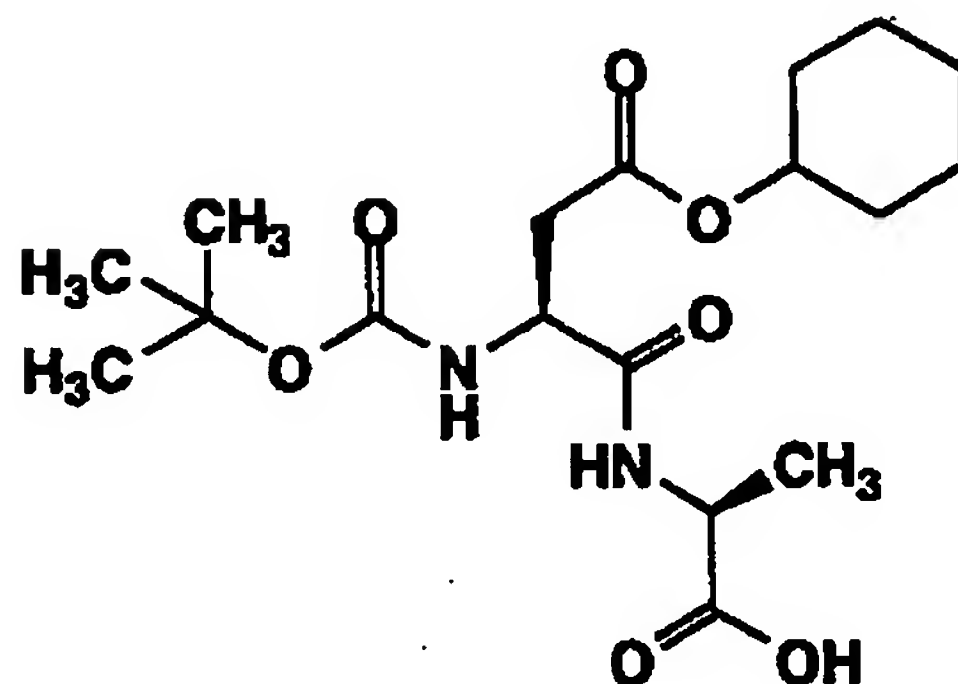
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.17 (5H, m), 7.04 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90-6.10 (1H, br. s), 5.64 (1H, d, J=8.0Hz), 4.86-4.69 (2H, m), 4.61-4.42 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=13.8, 5.4Hz), 3.07 (1H, dd, J=13.8, 6.2Hz), 2.86 (1H, dd, J=17.0, 5.0Hz), 2.64 (1H, dd, J=17.0, 6.2Hz), 1.88-1.18 (19H, m)。

20



実施例 3 (1)

(2S) -N- ((1S) -1-カルボキシエチル) -3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



5

TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20 (1H, d, J=6.0Hz), 6.50-6.00 (1H, br. s), 5.74 (1H, d, J=8.4Hz), 4.85-4.69 (1H, m), 4.66-4.47 (2H, m), 2.93 (1H, dd, J=17.0, 5.2Hz), 2.69 (1H, dd, J=17.0, 6.0Hz), 1.92-1.20 (22H, m)。

10

実施例 4 ~ 実施例 4 (1)

実施例 3 および実施例 3 (1) で製造した化合物とアルコール誘導体を実施例 2 と同様の目的の操作で反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

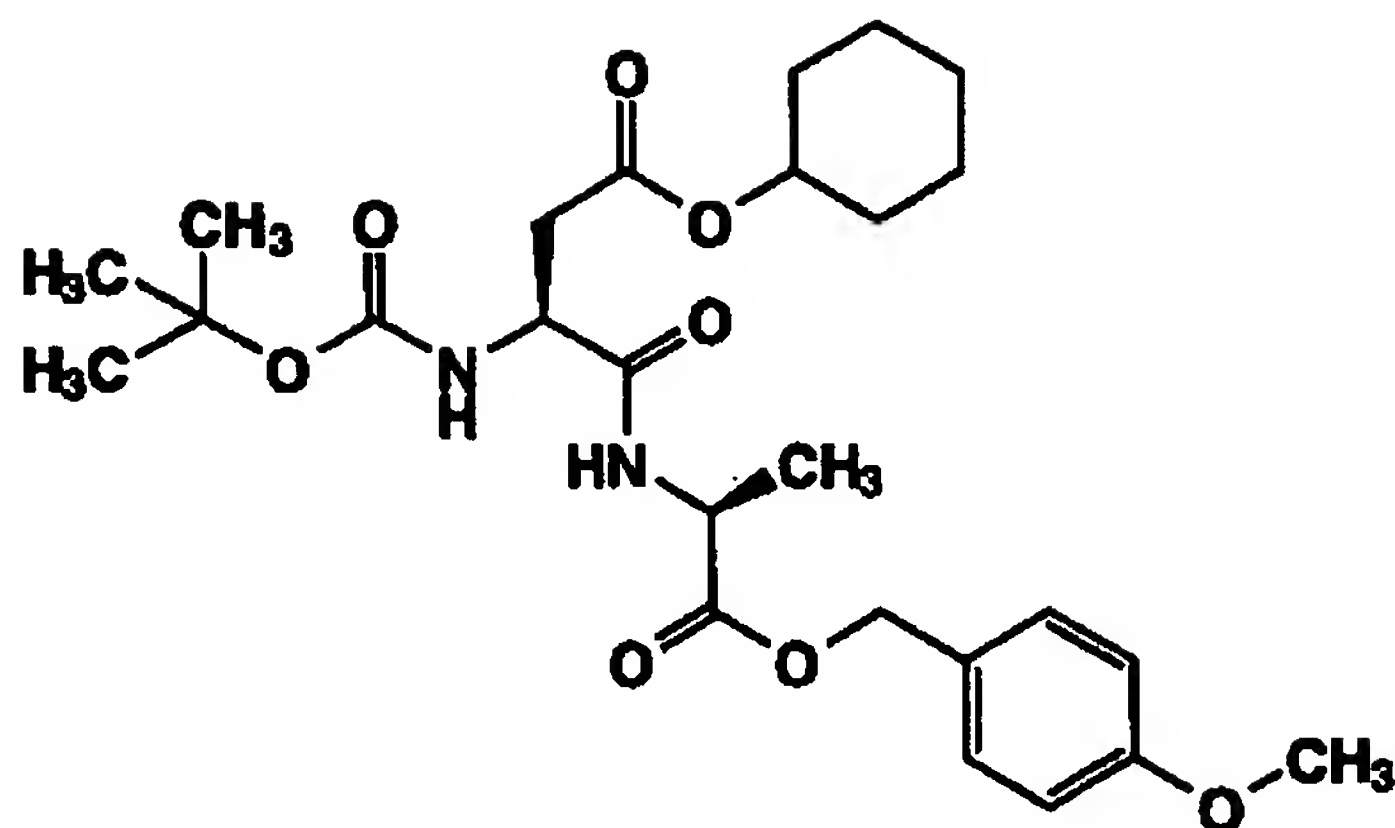
15

実施例 4

(2S) -N- ((1S) -1- (4-メトキシベンジルオキシカルボニル) エチル) -3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

20





TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

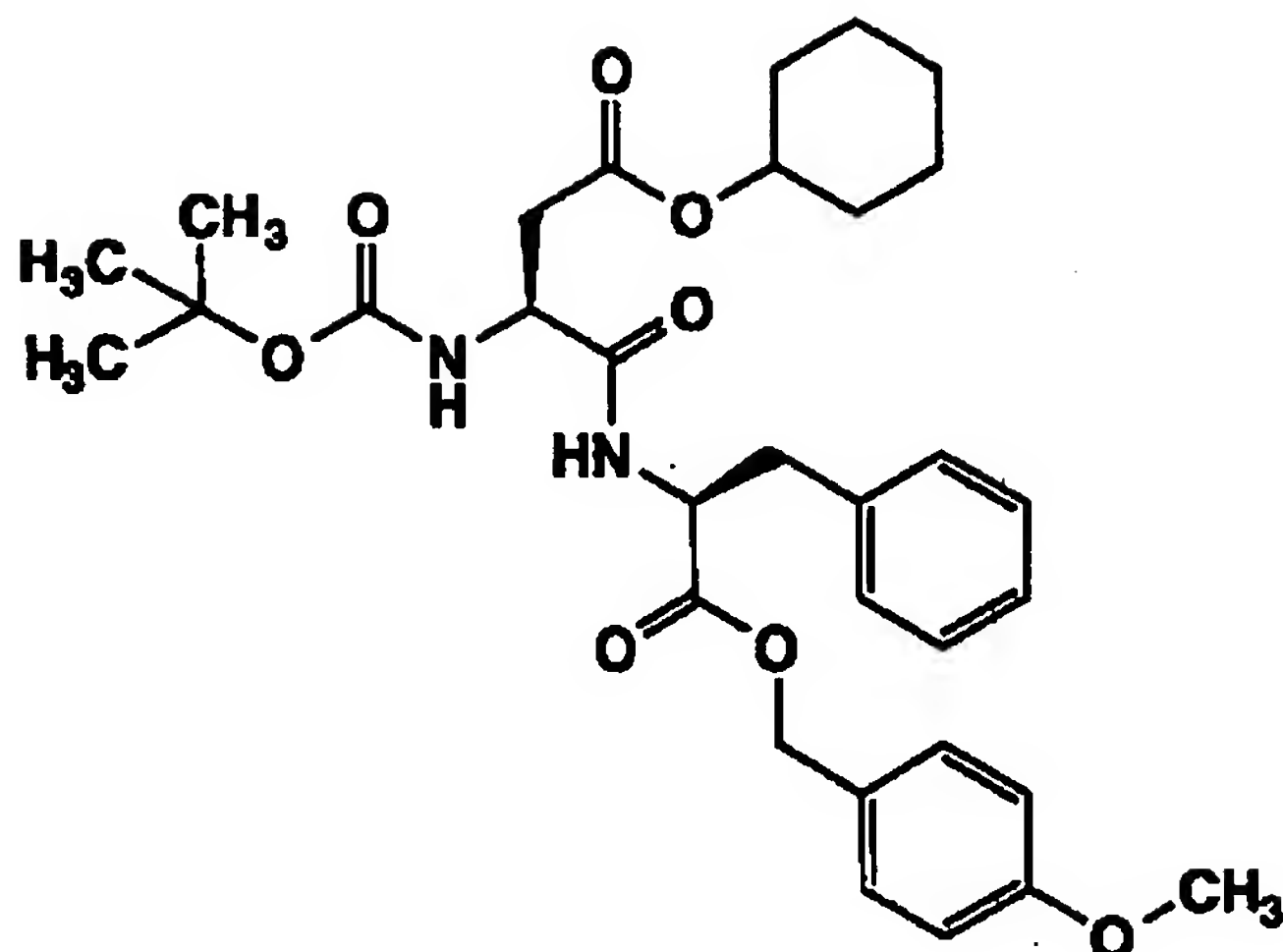
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.24 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=7.0Hz), 6.92-6.85 (2H, m),

- 5 5.66 (1H, d, J=8.2Hz), 5.13 (1H, d, J=12.2Hz), 5.06 (1H, d, J=12.2Hz), 4.84-4.70 (1H, m), 4.62-4.46 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J=16.8, 4.4Hz), 2.64 (1H, dd, J=16.8, 6.4Hz), 1.92-1.24 (22H, m)。

#### 実施例 4 (1)

- 10 (2S)-N-( (1S)-2-フェニル-1-(4-メトキシベンジルオキシカルボニル) エチル ) -3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





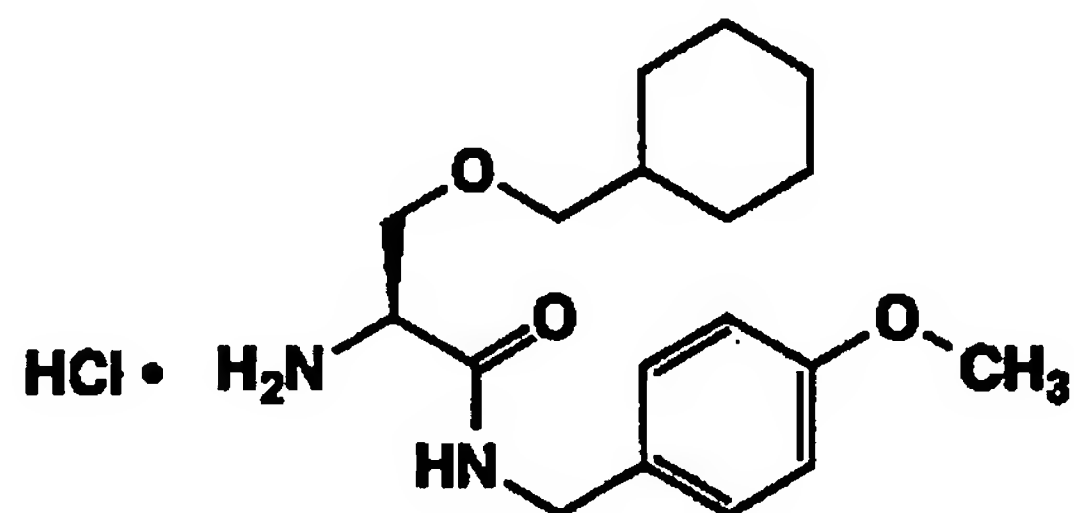
TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.26-7.19 (5H, m), 7.06-7.01 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.0Hz),

- 5 6.91-6.84 (2H, m), 5.61 (1H, d, J=7.8Hz), 5.09 (1H, d, J=12.0Hz), 5.01 (1H, d, J=12.0Hz), 4.86-4.69 (2H, m), 4.56-4.40 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.08 (1H, d, J=5.8Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.0, 4.4Hz), 2.62 (1H, dd, J=17.0, 6.2Hz), 1.90-1.18 (19H, m)。

#### 10 参考例 4

(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-アミノプロパンアミド・塩酸塩



15

実施例 2 で製造した化合物 (1180mg) に氷冷下で 4N 塩酸-ジオキサン溶液



(12ml) を滴下し、室温まで昇温後、1 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (920mg) を得た。

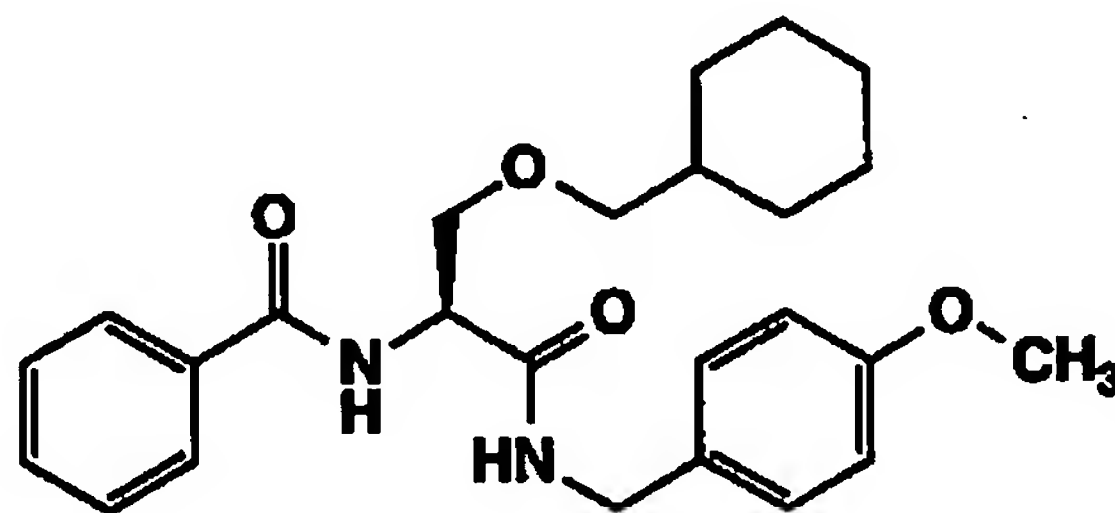
TLC: Rf 0.78 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.26-7.19 (2H, m), 6.91-6.83 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=14.6Hz),

5 4.28 (1H, d, J=14.6Hz), 4.03 (1H, dd, J=5.8, 4.0Hz), 3.83-3.66 (5H, m), 3.35-3.20 (2H, m), 1.75-0.81 (11H, m)。

### 実施例 5

(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-  
10 -ベンゾイルアミノプロパンアミド



参考例 4 で製造した化合物 (95mg) およびピリジン (0.07ml) の塩化メチレ  
15 ン (2ml) 溶液にベンゾイルクロリド (0.04ml) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液を塩化メチレンで希釈後、1N 塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (90mg) を得た。

20 TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.86-7.80 (2H, m), 7.56-7.39 (3H, m), 7.27-7.18 (3H, m), 6.93-6.83 (3H, m), 4.70 (1H, ddd, J=8.8, 6.4, 4.2Hz), 4.47 (1H, dd, J=14.8, 5.6Hz), 4.39 (1H, dd, J=14.8, 5.6Hz), 3.95 (1H, dd, J=9.0, 4.2Hz), 3.80 (3H, s), 3.50 (1H, t, J=8.4Hz), 3.36 (1H, dd, J=9.0, 6.2Hz), 3.24 (1H, dd, J=9.0, 6.2Hz), 1.77-0.71 (11H, m).



m)。

### 実施例 6 ～ 実施例 6 (86)

実施例 2、実施例 2 (4)、実施例 2 (9)、実施例 2 (80)、実施例 2  
5 (83)、実施例 2 (100) ～ 実施例 2 (119)、実施例 3 および実施例  
3 (1) で製造した化合物を、参考例 4 → 実施例 5 と同様の目的の操作に付す  
ことにより、以下の本発明化合物を得た。

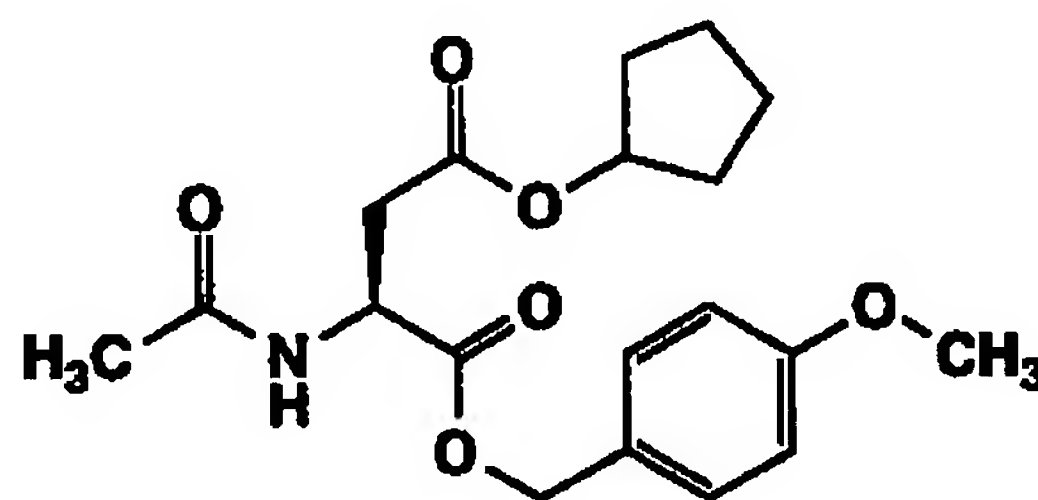
なお、実施例 6 (60) の化合物を製造するに際しては、(－)－3－t－  
プトキシカルボニルチアゾリジン－2－イルカルボン酸を用いた。

10 実施例 6 (61) の化合物を製造するに際しては、(＋)－3－t－プトキ  
シカルボニルチアゾリジン－2－イルカルボン酸を用いた。

実施例 6 (63) の化合物を製造するに際しては、(＋)－3－t－プトキ  
シカルボニルチアゾリジン－2－イルカルボン酸を用いた。

### 15 実施例 6

(2S)－3－シクロペンチルオキシカルボニル－2－メチルカルボニルアミ  
ノプロパン酸・4－メトキシベンジルエステル



20

TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル：ヘキサン＝1：1)；

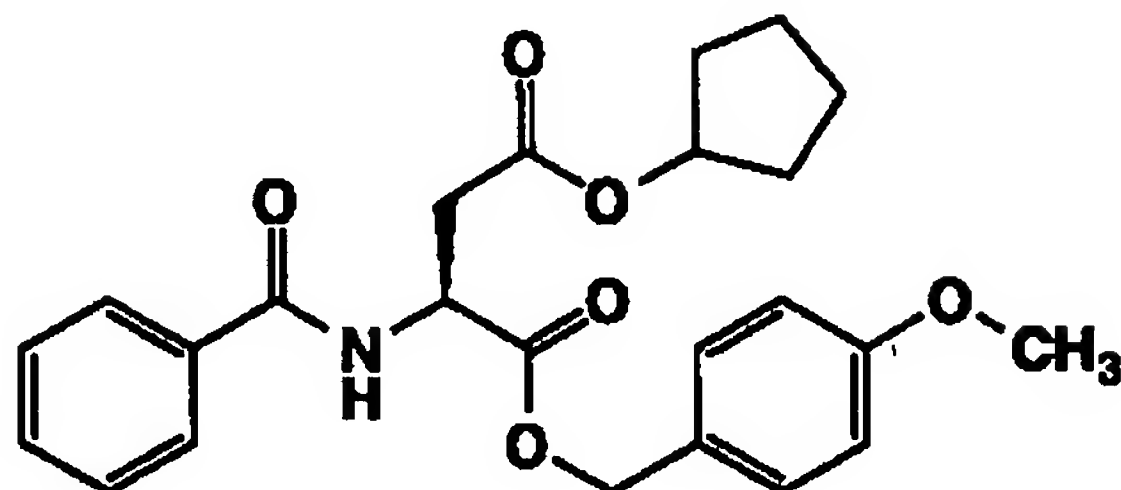
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.29-7.23 (2H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 6.50 (1H, br. d, J=7.0Hz), 5.19-5.05 (3H, m), 4.88-4.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.78 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.02 (3H, s), 1.92-1.46 (8H, m)。



実施例 6 (1)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ベンゾイルアミノプロ  
パン酸・4 - メトキシベンジルエステル

5

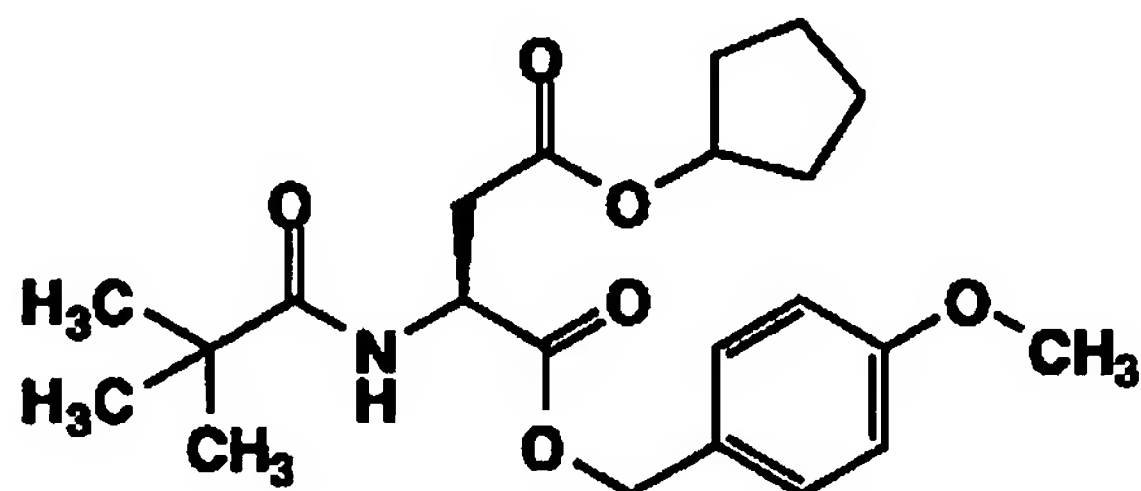


TLC: Rf 0.54 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.82-7.77 (2H, m), 7.56-7.38 (3H, m), 7.32-7.21 (3H, m), 6.91-  
10 6.84 (2H, m), 5.18-5.01 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J=17.0, 4.2Hz), 2.91  
(1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 1.92-1.49 (8H, m)。

実施例 6 (2)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ピバロイルアミノプロ  
15 パン酸・4 - メトキシベンジルエステル



TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

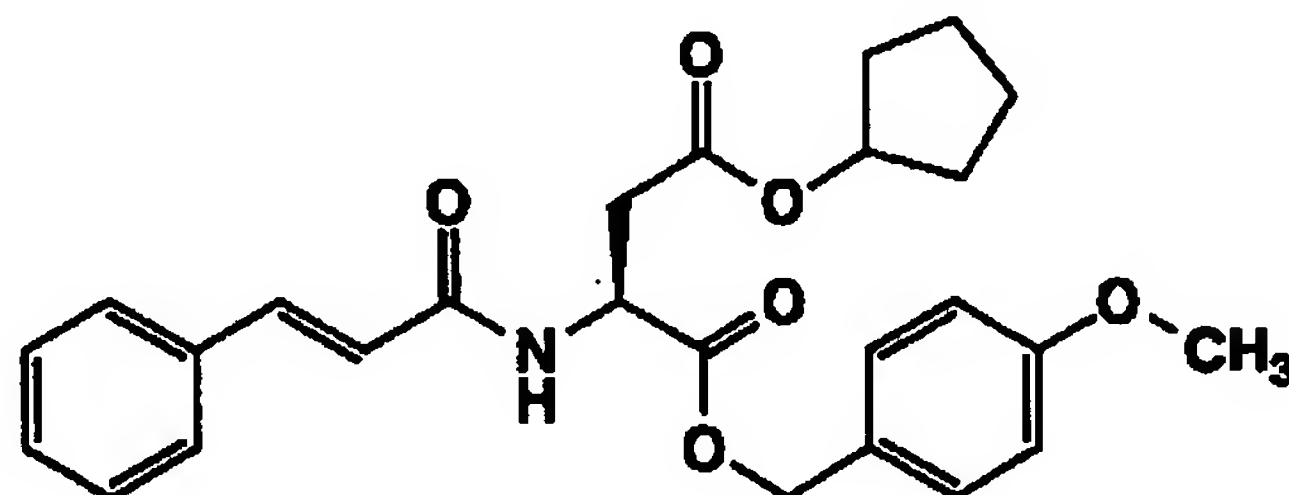
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.29-7.23 (2H, m), 6.91-6.85 (2H, m), 6.71 (1H, br. d,



J=8.2Hz), 5.18-5.04 (3H, m), 4.86-4.77 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.77 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.94 -1.45 (8H, m), 1.19(9H, s)。

### 実施例 6 (3)

- 5 (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - シンナモイルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



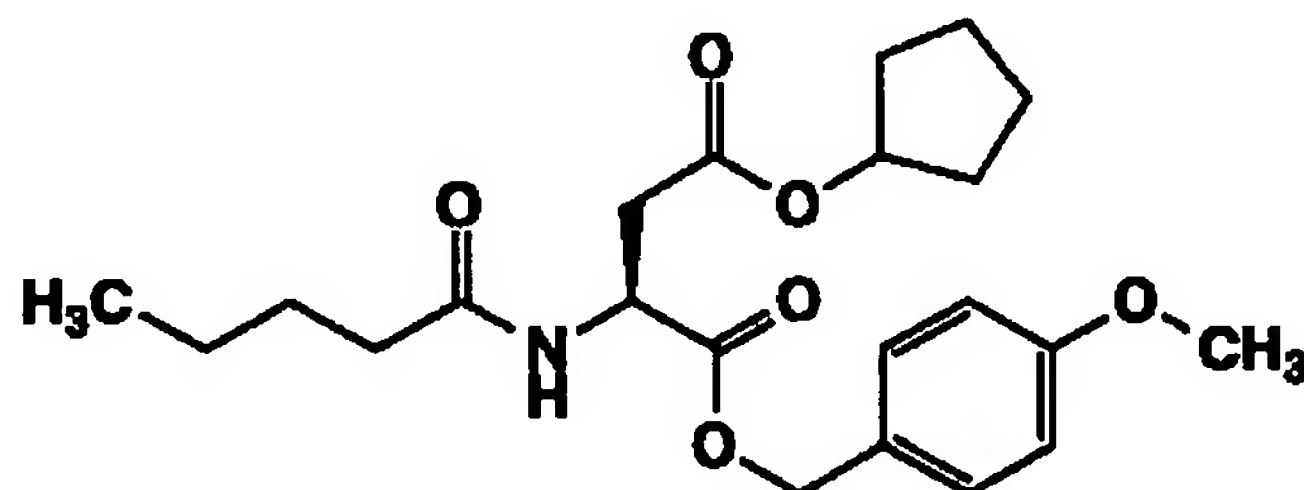
- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (1H, d, J=15.6Hz), 7.53-7.46 (2H, m), 7.40-7.33 (3H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 6.68 (1H, br. d, J=8.0Hz), 6.44 (1H, d, J=15.6Hz), 5.22-5.08 (3H, m), 5.03-4.94 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.05 (1H, dd, J=17.4, 4.4Hz), 2.87 (1H, dd, J=17.4, 4.4Hz), 1.93-1.44 (8H, m)。

15

### 実施例 6 (4)

- (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - バレリルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



20

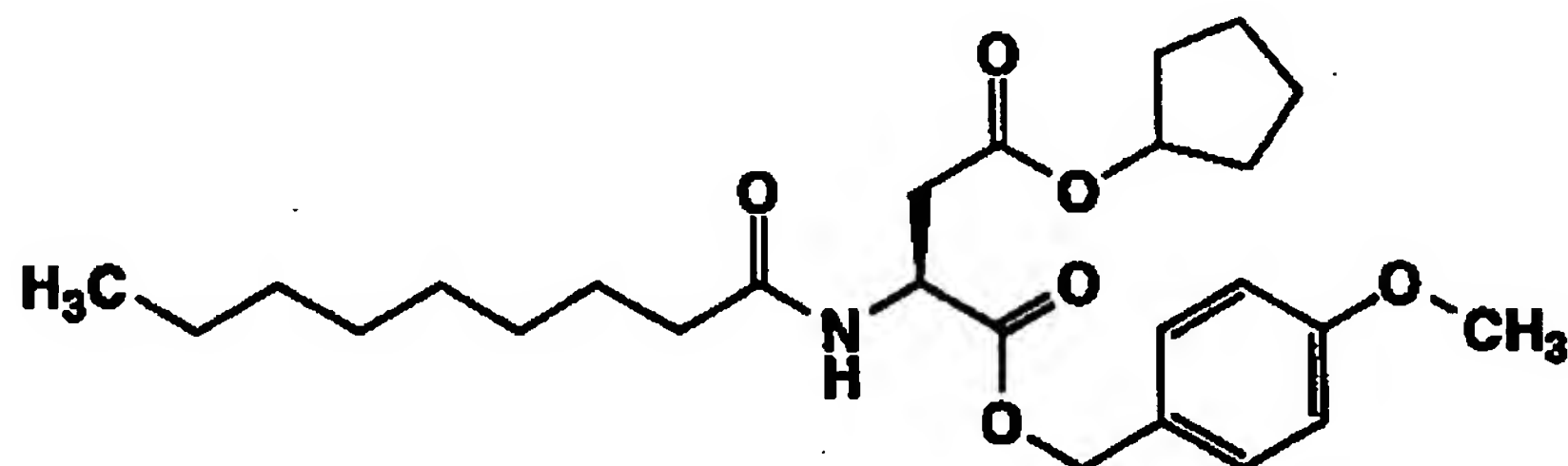


TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.23 (2H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=8.3Hz),  
 5.16 (1H, d, J=12.0Hz), 5.08 (1H, d, J=12.0Hz), 4.90-4.81 (1H, m), 3.81 (3H, s),  
 5 2.98 (1H, dd, J=17.0, 4.3Hz), 2.77 (1H, dd, J=17.0, 4.5Hz), 2.22 (2H, t, J=7.4Hz),  
 1.92-1.46 (10H, m), 1.42-1.24 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=8.0Hz)。

#### 実施例 6 (5)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (オクチルカルボニル  
 10 アミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



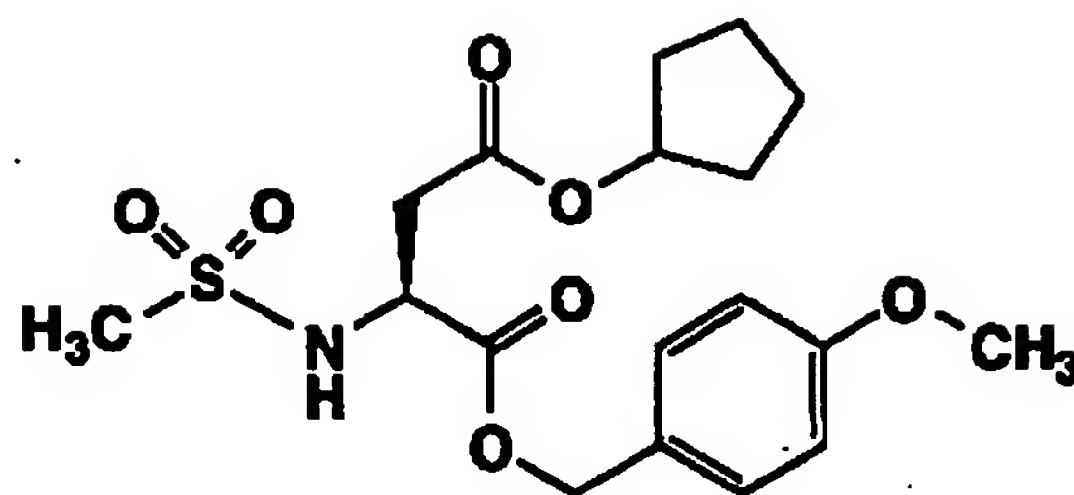
TLC: Rf 0.62 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.23 (2H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=7.6Hz),  
 5.18-5.04 (3H, m), 4.89-4.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=17.2, 4.2Hz),  
 2.77 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.21 (2H, t, J=7.0Hz), 1.92-1.46 (8H, m), 1.38-1.15  
 (12H, m), 0.88 (3H, t, J=7.2Hz)。

#### 20 実施例 6 (6)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - メシルアミノプロパン  
 酸・4 - メトキシベンジルエステル



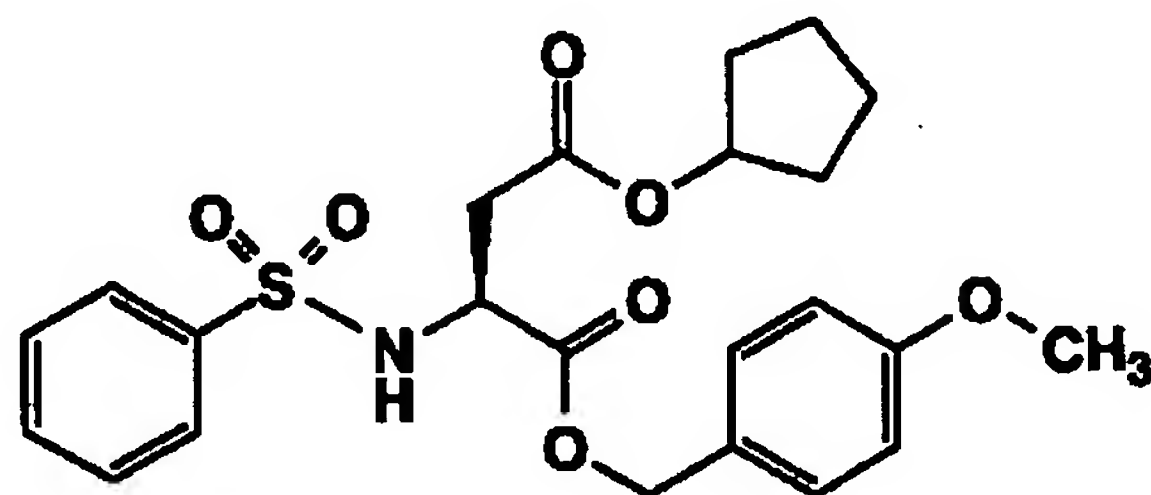


TLC: Rf 0.54 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.24 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 5.48 (1H, d, J=9.2Hz),  
 5.22-5.05 (3H, m), 4.41-4.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=17.4, 4.6Hz),  
 2.99 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J=17.4, 4.4Hz), 1.94-1.46 (8H, m)。

#### 実施例 6 (7)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - フェニルスルホニル  
 10 ミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



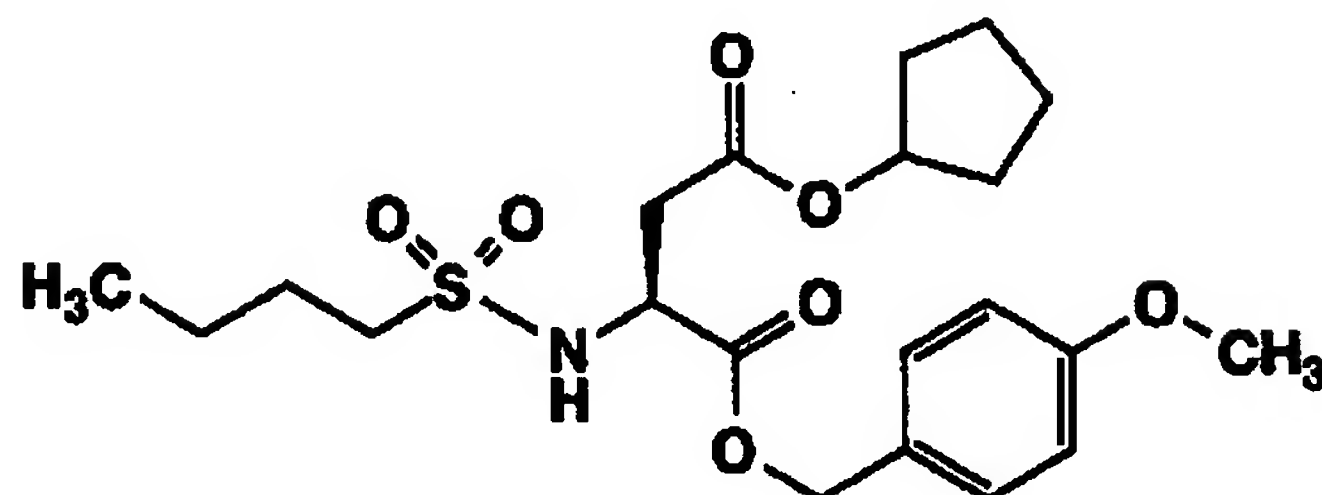
TLC: Rf 0.69 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.87-7.82 (2H, m), 7.60-7.41 (3H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 6.89-  
 6.81 (2H, m), 5.69 (1H, d, J=8.3Hz), 5.13-5.03 (1H, m), 4.94 (3H, s), 4.21-4.12 (1H,  
 m), 3.81 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J=17.0, 4.3Hz), 2.77 (1H, dd, J=17.0, 4.8Hz), 1.93-  
 1.44 (8H, m)。

#### 20 実施例 6 (8)



(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (ブチルスルホニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



5

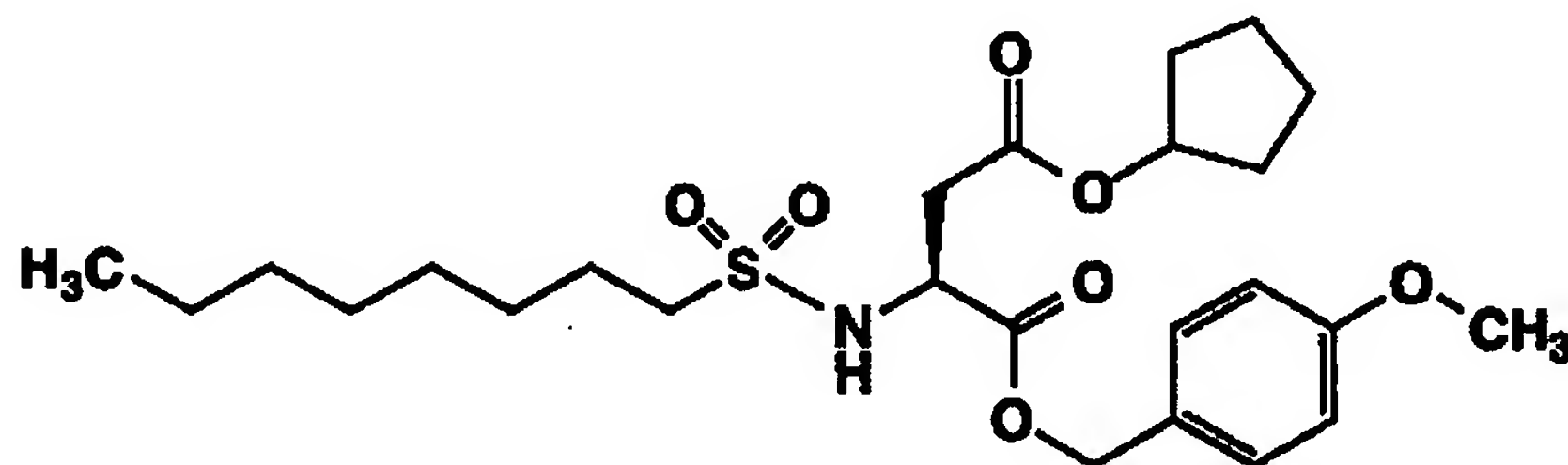
TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.22 (2H, m), 6.92-6.83 (2H, m), 5.36 (1H, d, J=9.0Hz), 5.21-5.05 (3H, m), 4.39-4.30 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.06-2.93 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.92-1.24 (12H, m), 0.91 (3H, t, J=7.2Hz)。

10

#### 実施例 6 (9)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (オクチルスルホニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



15

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

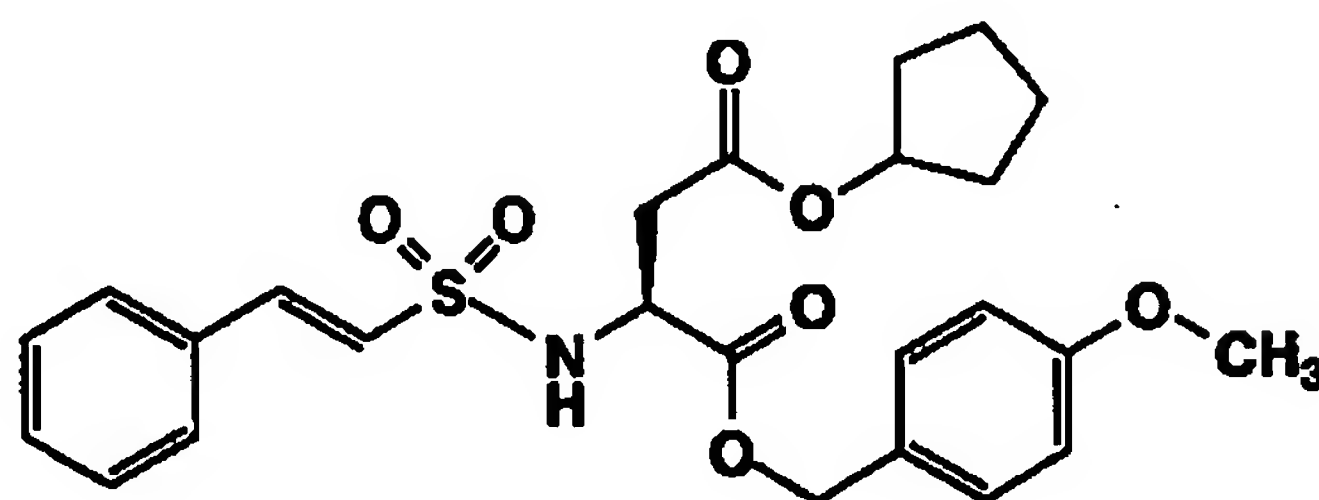
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.23 (2H, m), 6.92-6.73 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 5.35 (1H, d, J=10.0Hz), 5.21-5.05 (3H, m), 4.39-4.30 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.03-2.93 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.87-1.27 (20H, m), 0.89 (3H, t,



$J=6.8\text{Hz}$ )。

### 実施例 6 (10)

(2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ( (E) - スチリルス  
5 ルホニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

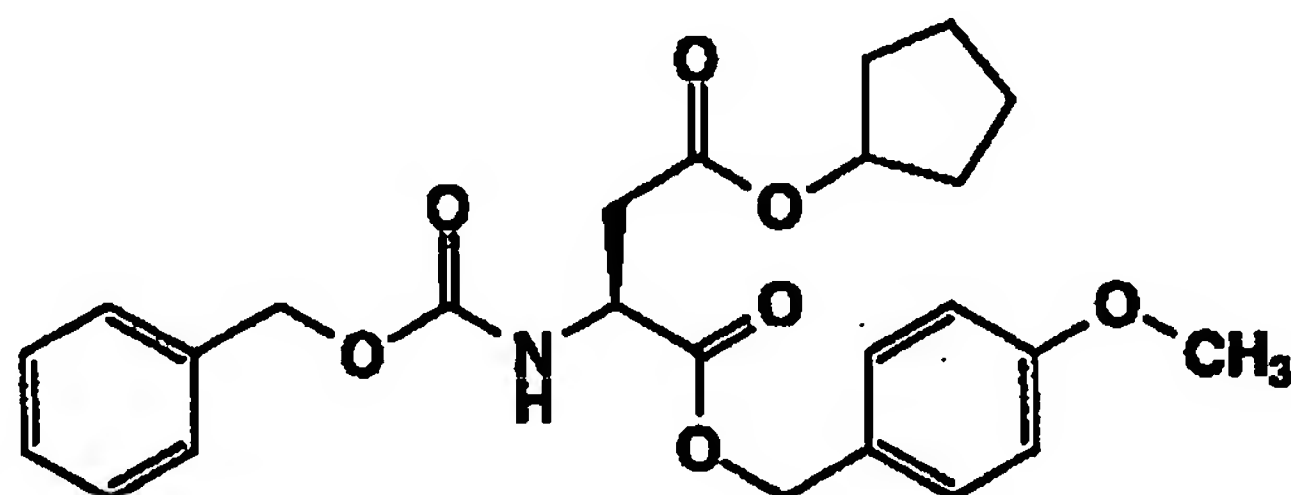


TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.49-7.41 (6H, m), 7.17 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.82-6.71 (3H, m), 5.55 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 5.15-5.00 (3H, m), 4.26-4.17 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.01 (1H, dd,  $J=17.2, 4.4\text{Hz}$ ), 2.84 (1H, dd,  $J=17.2, 4.4\text{Hz}$ ), 1.89-1.44 (8H, m)。

### 実施例 6 (11)

15 (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボ  
ニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



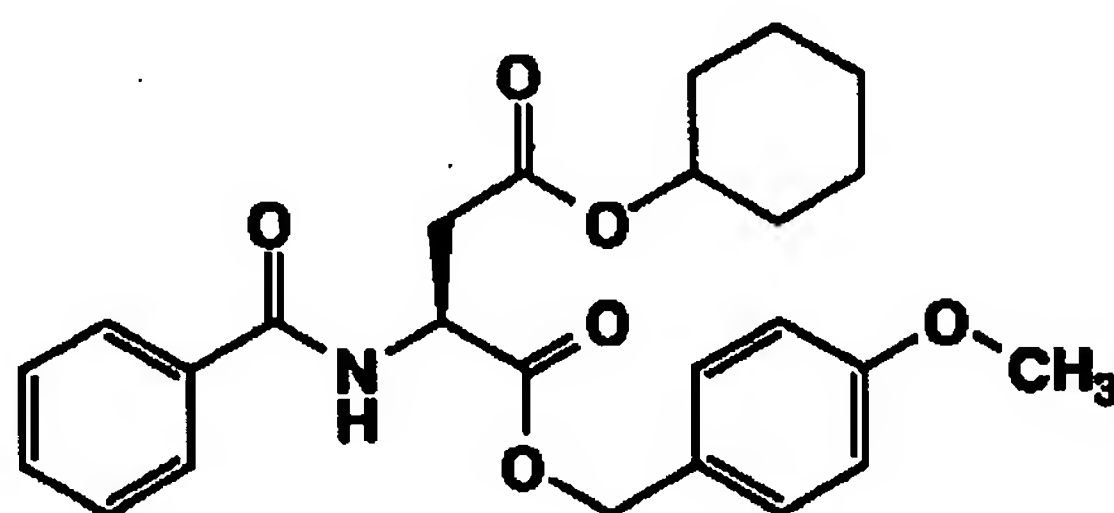
20 TLC: Rf 0.67 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;



NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.39-7.23 (7H, m), 6.91-6.82 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=9.2Hz), 5.17-5.04 (5H, m), 4.67-4.58 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.97 (1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 2.78 (1H, dd, J=17.0, 4.8Hz), 1.88-1.46 (8H, m)。

## 5 実施例 6 (1 2)

(2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンゾイルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.83-7.76 (2H, m), 7.52-7.39 (3H, m), 7.32-7.21 (3H, m), 6.91-6.83 (2H, m), 5.21 (1H, d, J=12.0Hz), 5.11 (1H, d, J=12.0Hz), 5.10-5.02 (1H, m), 4.77-4.64 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J=17.0, 4.2Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 1.84-1.16 (10H, m)。

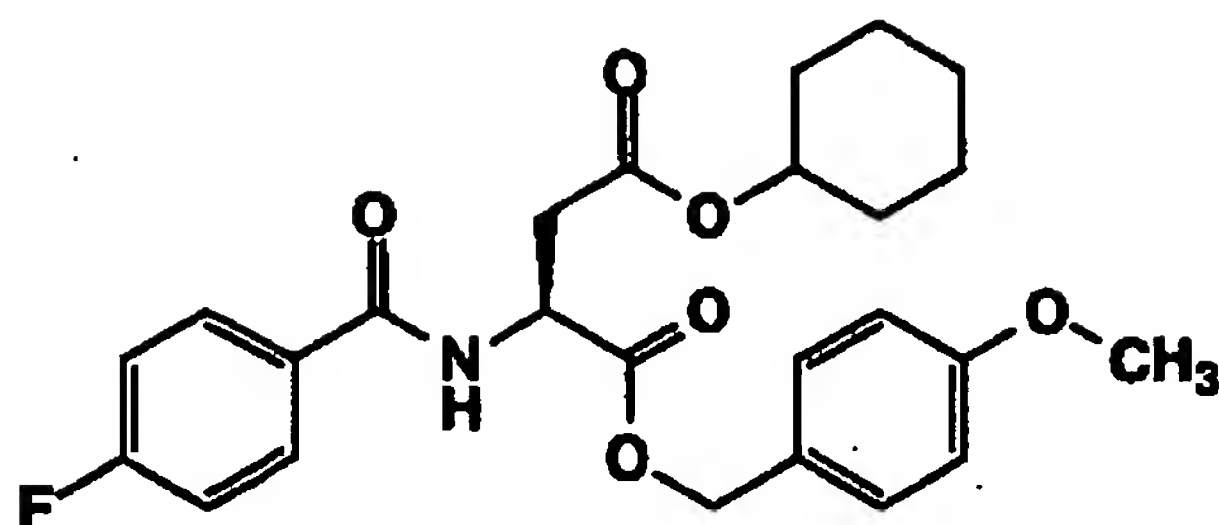
15

## 実施例 6 (1 3)

(2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

20



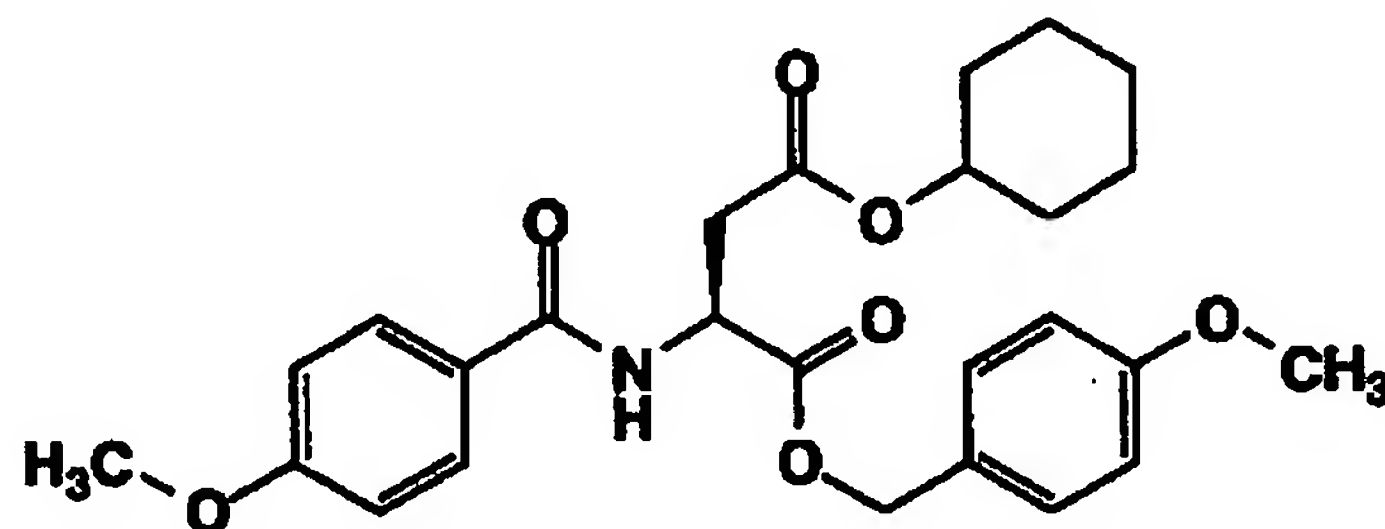


TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86-7.76 (2H, m), 7.32-7.06 (5H, m), 6.91-6.84 (2H, m), 5.20 (1H, d, J=11.8Hz), 5.11 (1H, d, J=11.8Hz), 5.08-4.99 (1H, m), 4.77-4.63 (1H, m), 3.81 (3H, m), 3.10 (1H, dd, J=17.2, 5.0Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.2, 5.0Hz), 1.84-1.13 (10H, m)。

#### 実施例 6 (14)

- 10 (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - メトキシベンゾイル) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



- 15 TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

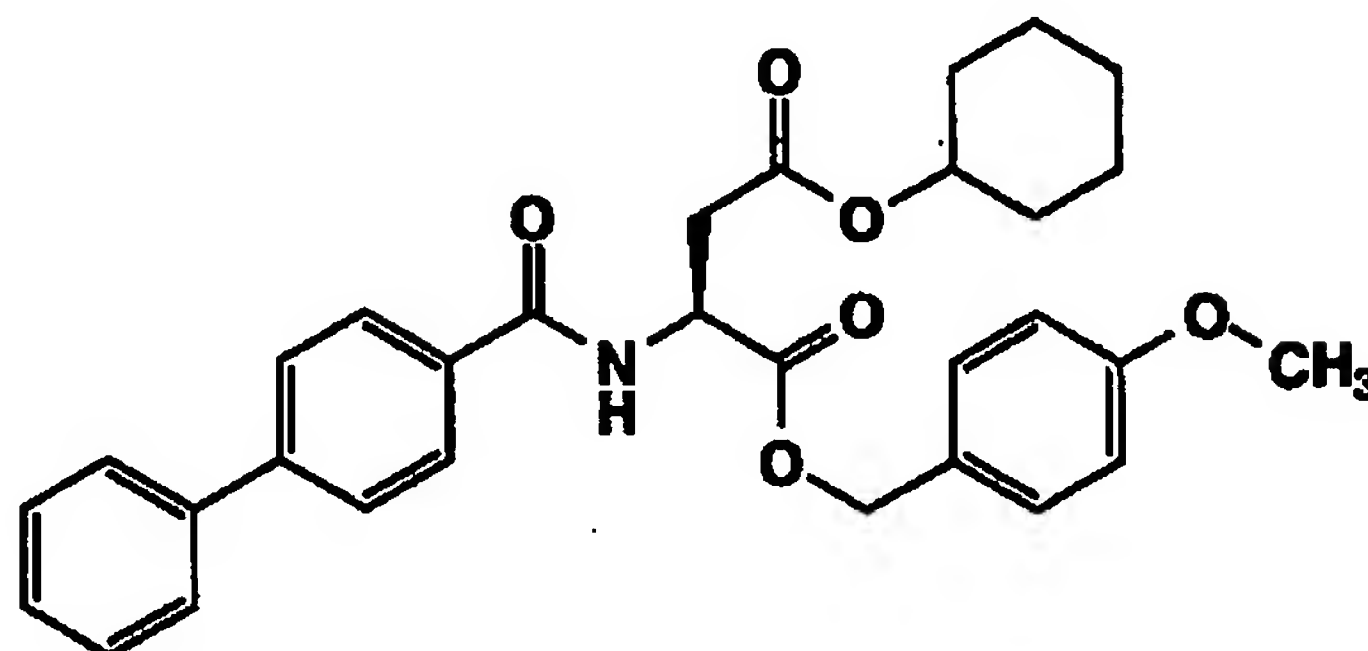
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.80-7.73 (2H, m), 7.31-7.15 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=7.8Hz), 6.96-6.85 (4H, m), 5.20 (1H, d, J=12.0Hz), 5.13 (1H, d, J=12.0Hz), 5.08-5.00 (1H, m), 4.77-4.63 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.84-1.09 (10H, m)。



実施例 6 (15)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - フェニルベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

5

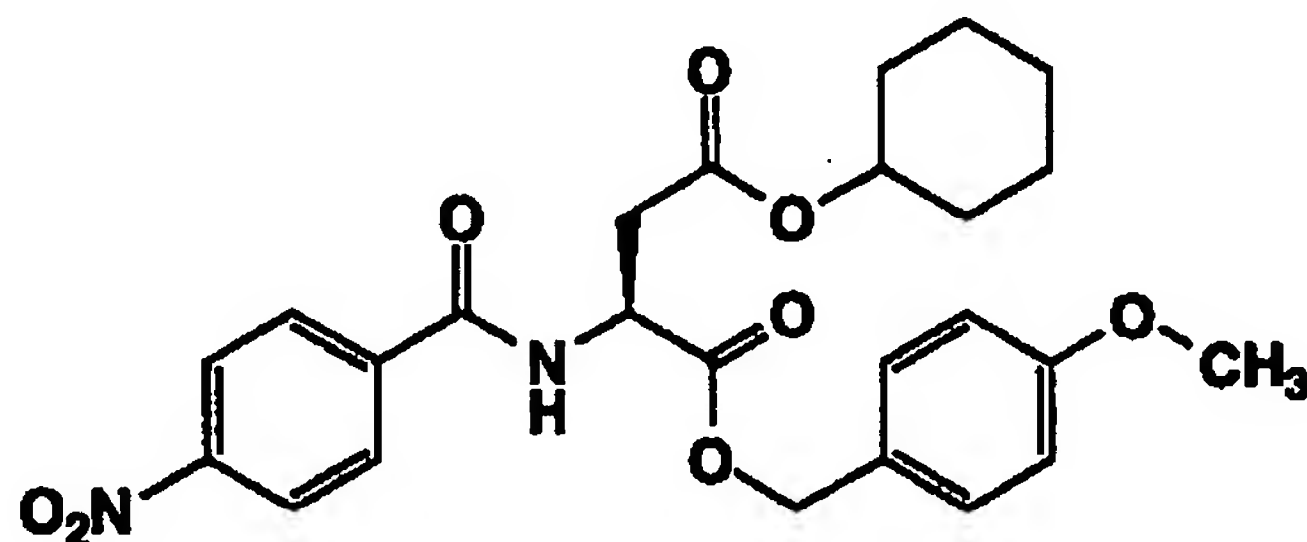


TLC: Rf 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.91-7.84 (2H, m), 7.69-7.58 (4H, m), 7.52-7.25 (6H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 5.22 (1H, d, J=12.0Hz), 5.11 (1H, d, J=12.0Hz), 5.13-5.04 (1H, m), 4.80-4.64 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J=17.2, 4.2Hz), 2.94 (1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 1.84-1.14 (10H, m)。

実施例 6 (16)

15 (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



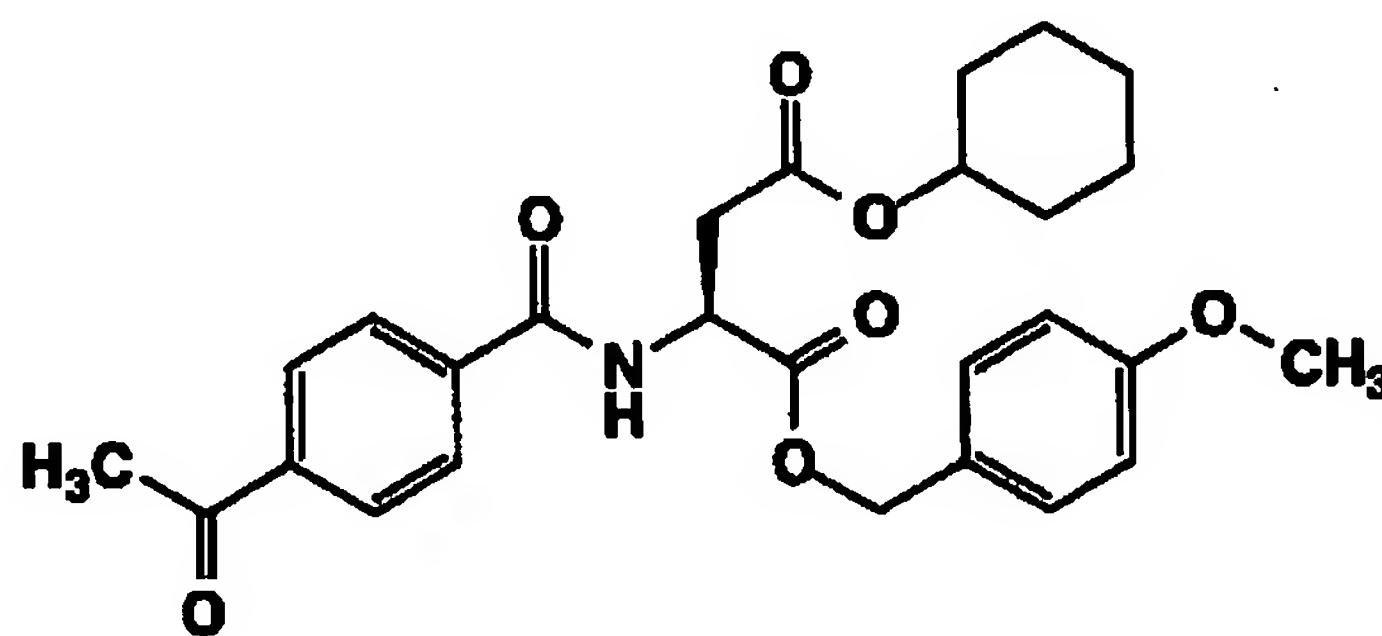


TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.32-8.26 (2H, m), 7.99-7.92 (2H, m), 7.36 (1H, br. d, J=7.8Hz), 7.32-7.25 (2H, m), 6.92-6.85 (2H, m), 5.22 (1H, d, J=12.0Hz), 5.12 (1H, d, J=12.0Hz), 5.08-5.00 (1H, m), 4.78-4.63 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.13 (1H, dd, J=17.2, 4.2Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 1.84-1.14 (10H, m)。

#### 実施例 6 (17)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - アセチルベンゾ  
10 イルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



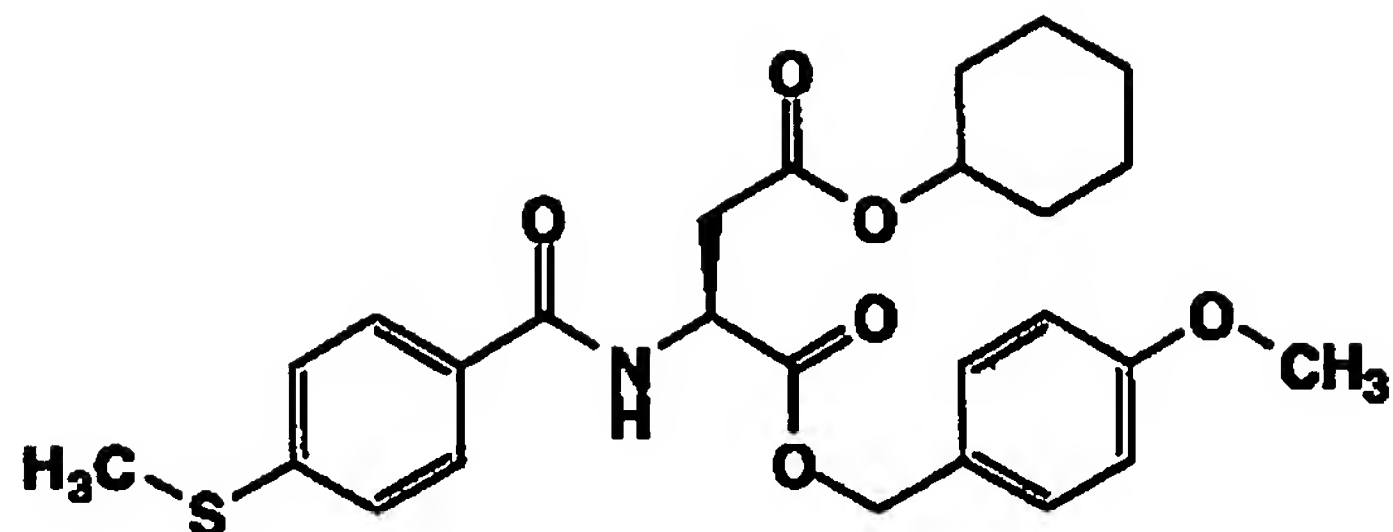
TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.05-7.98 (2H, m), 7.90-7.85 (2H, m), 7.33-7.25 (3H, m), 6.92-6.84 (2H, m), 5.21 (1H, d, J=11.8Hz), 5.12 (1H, d, J=11.8Hz), 5.09-5.01 (1H, m), 4.78-4.64 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J=17.0, 4.2Hz), 2.93 (1H, dd, J=17.0, 4.6Hz), 2.64 (3H, s), 1.84-1.18 (10H, m)。

#### 20 実施例 6 (18)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - メチルチオベン  
ゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



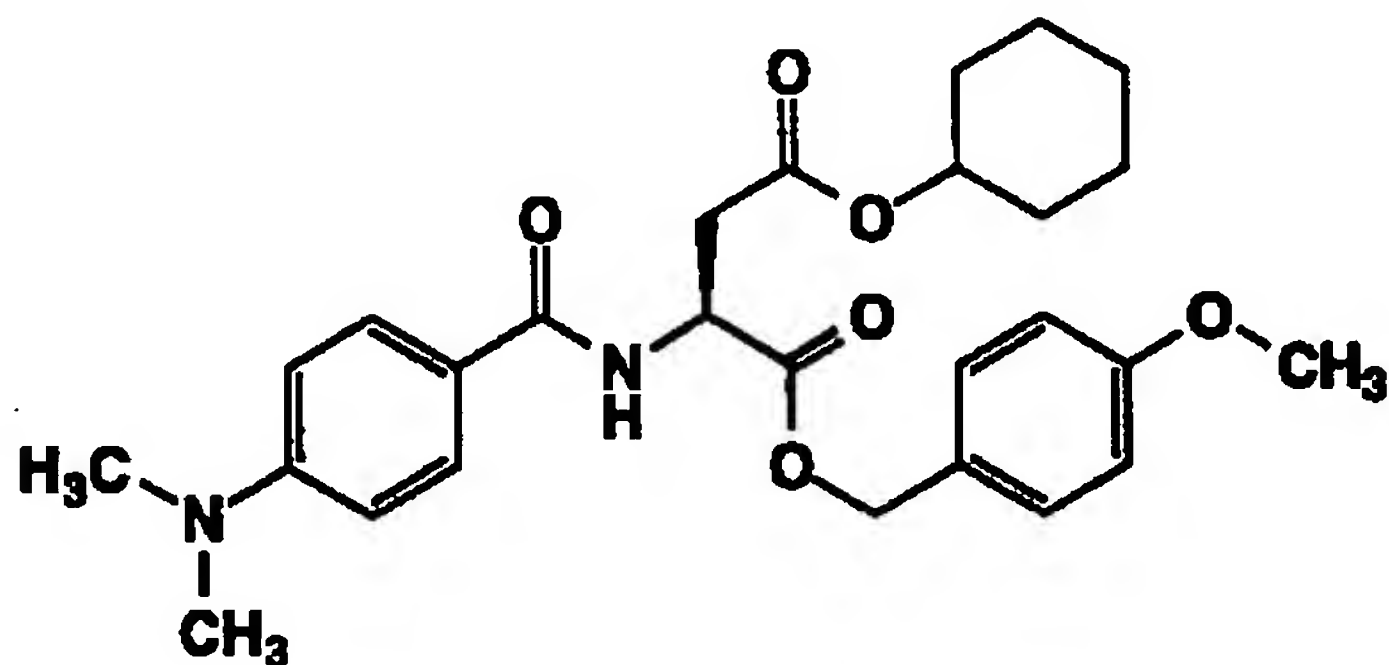


TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.75-7.68 (2H, m), 7.30-7.22 (4H, m), 7.18 (1H, br. d, J=7.8Hz), 6.91-6.84 (2H, m), 5.20 (1H, d, J=11.8Hz), 5.11 (1H, d, J=11.8Hz), 5.08-5.00 (1H, m), 4.78-4.62 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=17.2, 4.4Hz), 2.91 (1H, dd, J=17.2, 4.6Hz), 2.51 (3H, s), 1.84-1.12 (10H, m)。

#### 10 実施例 6 (19)

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



15

TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

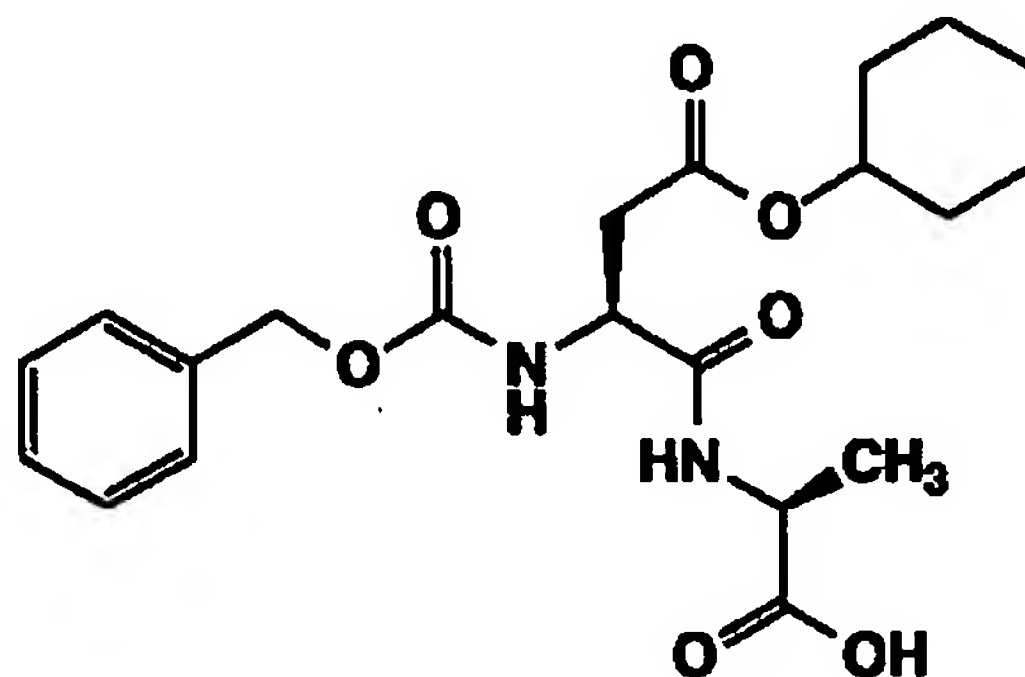
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.74-7.66 (2H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 7.04 (1H, br. d, J=7.4Hz), 6.91-6.83 (2H, m), 6.69-6.63 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=12.2Hz), 5.11 (1H, d, J=12.2Hz), 5.10-5.02 (1H, m), 4.78-4.64 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.09 (1H, dd,



$J=17.0, 4.4\text{Hz}$ ),  $3.02$  (6H, s)  $2.91$  (1H, dd,  $J=17.0, 4.6\text{Hz}$ ),  $1.84-1.16$  (10H, m)。

#### 実施例 6 (20)

- (2S) - N - ( (1S) - 1 - カルボキシエチル ) - 3 - シクロヘキシルオ  
5 キシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド



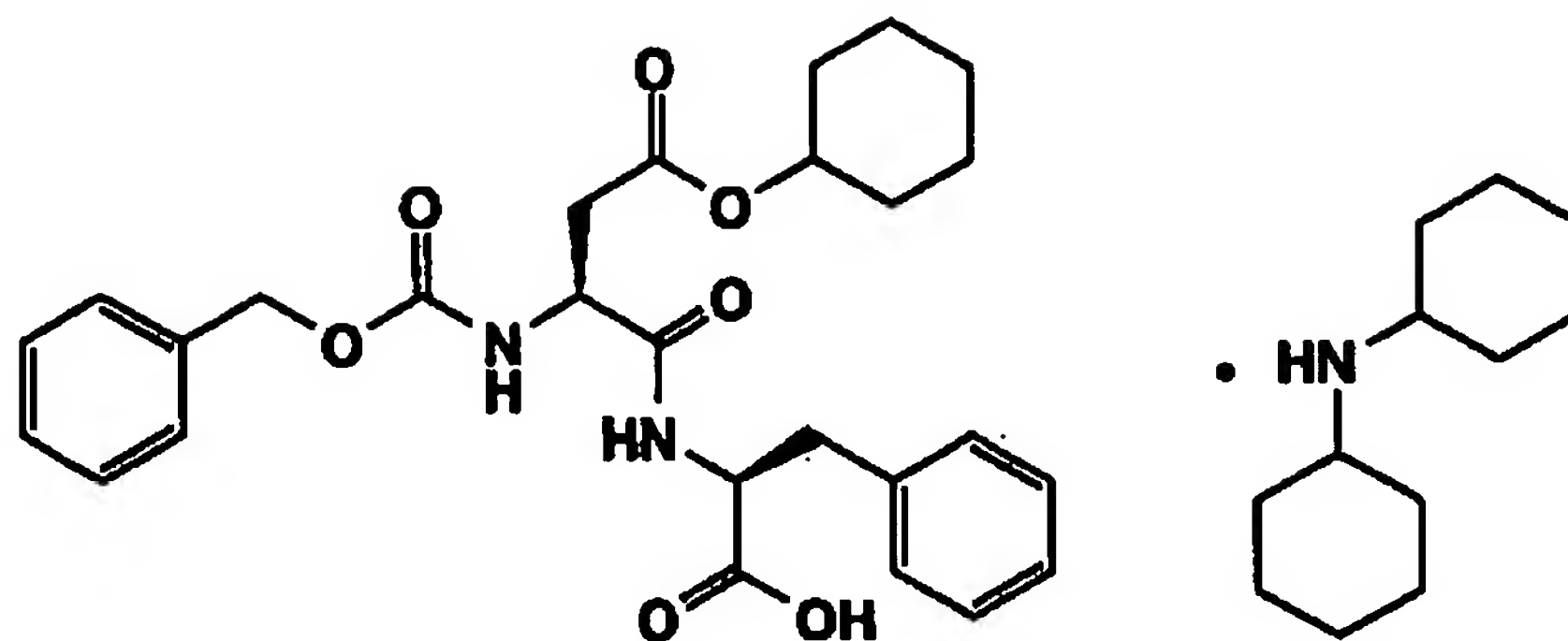
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52 (1H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.37-7.28 (5H, m), 6.36 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 5.15 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 4.79-4.52 (2H, m), 4.42-4.29 (1H, m), 2.87 (1H, dd,  $J=16.8, 6.2\text{Hz}$ ), 2.74 (1H, dd,  $J=16.8, 5.8\text{Hz}$ ), 1.82-1.08 (13H, m)。

#### 15 実施例 6 (21)

(2S) - N - ( (1S) - 2 - フェニル - 1 - カルボキシエチル ) - 3 - シ  
クロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパ  
ンアミド・ジシクロヘキシルアミン塩



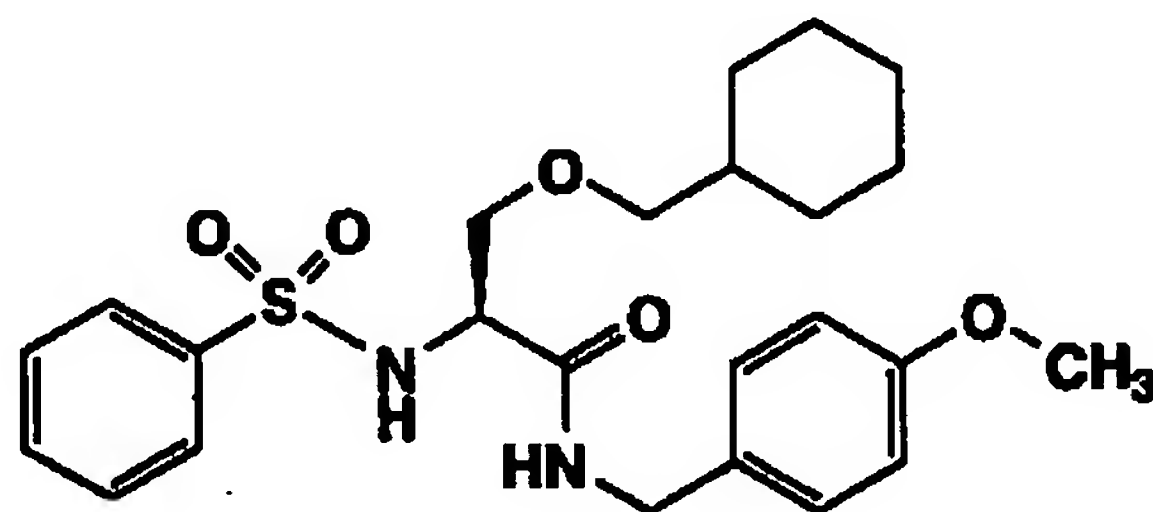


TLC: Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 8 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.37-7.28 (5H, m), 7.19-7.12 (5H, m), 5.13 (1H, d, J=12.0Hz), 5.01 (1H, d, J=12.0Hz), 4.79-4.64 (1H, m), 4.61-4.40 (2H, m), 3.26-2.66 (6H, m), 2.06-1.08 (30H, m)。

#### 実施例 6 (22)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - フェニルスルホニルアミノプロパンアミド



TLC: Rf 0.31 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

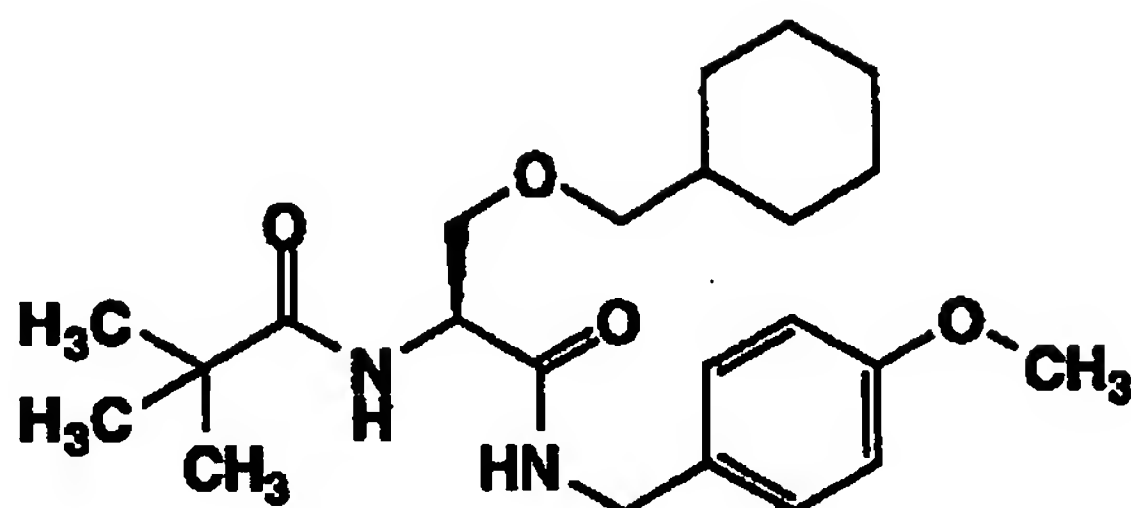
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.91-7.85 (2H, m), 7.66-7.48 (3H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.00-6.95 (1H, m), 6.88-6.80 (2H, m), 5.67-5.64 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 4.27 (1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.82-3.70 (5H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J=9.0, 6.2Hz), 3.04 (1H, dd, J=9.0, 6.6Hz), 1.72-0.64 (11H, m)。



実施例 6 (23)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 -  
 - ピバロイルアミノプロパンアミド

5



TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

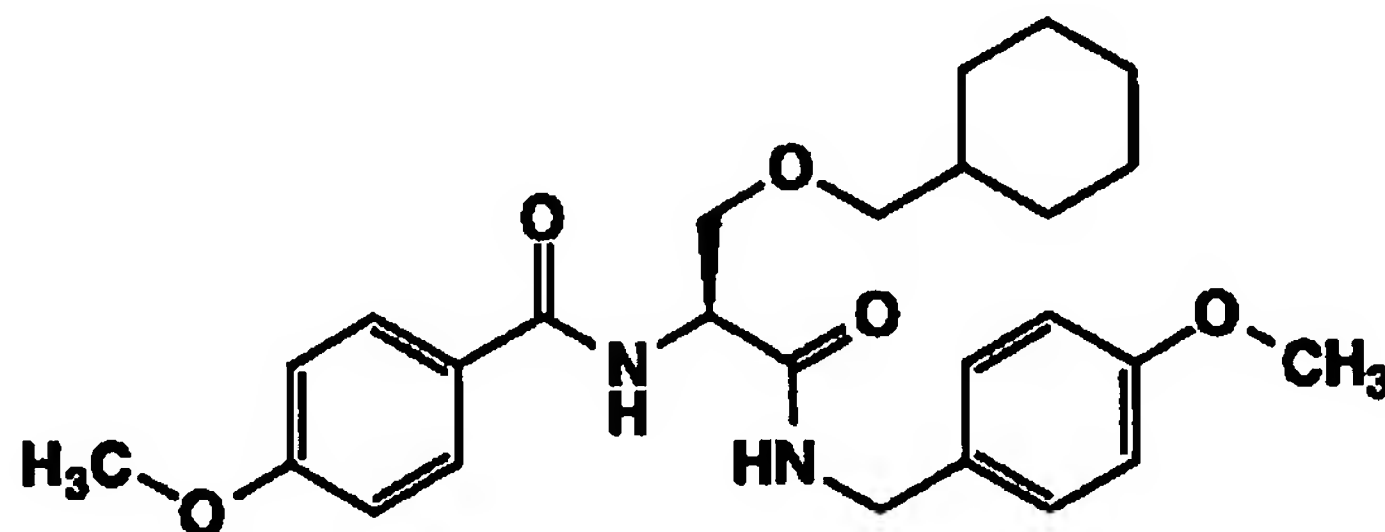
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.23-7.15 (2H, m), 6.89-6.77 (3H, m), 6.67 (1H, d, J=6.0Hz),

10 4.50-4.29 (3H, m), 3.83-3.76 (4H, m), 3.43-3.16 (3H, m), 1.72-0.71 (20H, m)。

実施例 6 (24)

(2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 -  
 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド

15



TLC: Rf 0.11 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.83-7.75 (2H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=5.8Hz),

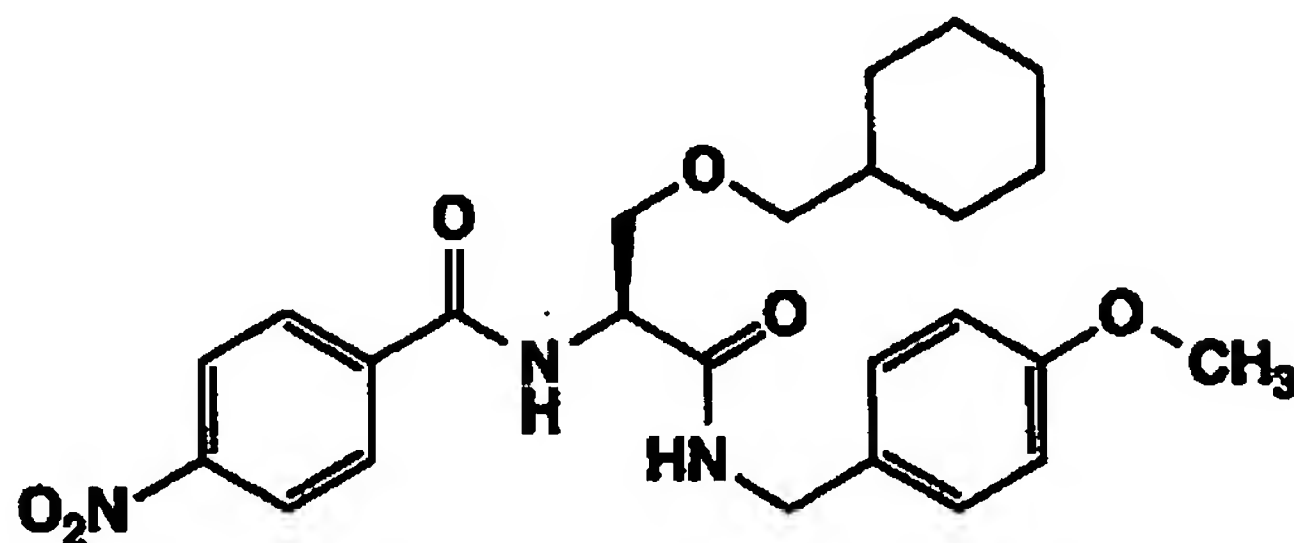
20 6.97-6.82 (5H, m), 4.68 (1H, ddd, J=10.0, 5.8, 3.8Hz), 4.42 (2H, d, J=5.4Hz), 3.95



(1H, dd, J=9.2, 4.0Hz), 3.86 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.49 (1H, t, J=9.2Hz), 3.36 (1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.24 (1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 1.76-0.74 (11H, m)。

#### 実施例 6 (25)

- 5 (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメトキシ-2-(4-ニトロベンゾイルアミノ) プロパンアミド

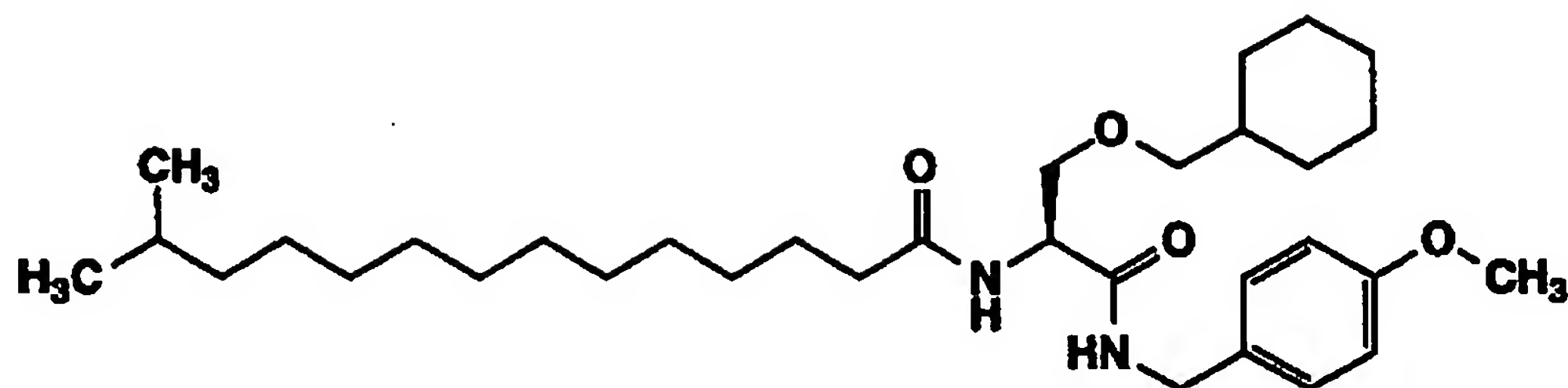


- 10 TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.33-8.26 (2H, m), 8.01-7.94 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=5.8Hz),  
 7.25-7.18 (2H, m), 6.95-6.83 (3H, m), 4.67 (1H, ddd, J=9.6, 5.8, 4.0Hz), 4.48 (1H,  
 dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.38 (1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.92 (1H, dd, J=9.2, 4.4Hz), 3.80  
 15 (3H, s), 3.49 (1H, t, J=9.2Hz), 3.37 (1H, dd, J=9.6, 6.2Hz), 3.24 (1H, dd, J=9.6,  
 6.6Hz), 1.74-0.70 (11H, m)。

#### 実施例 6 (26)

- (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメトキシ-2-(12-メチルトリデシルカルボニルアミノ) プロパンアミド



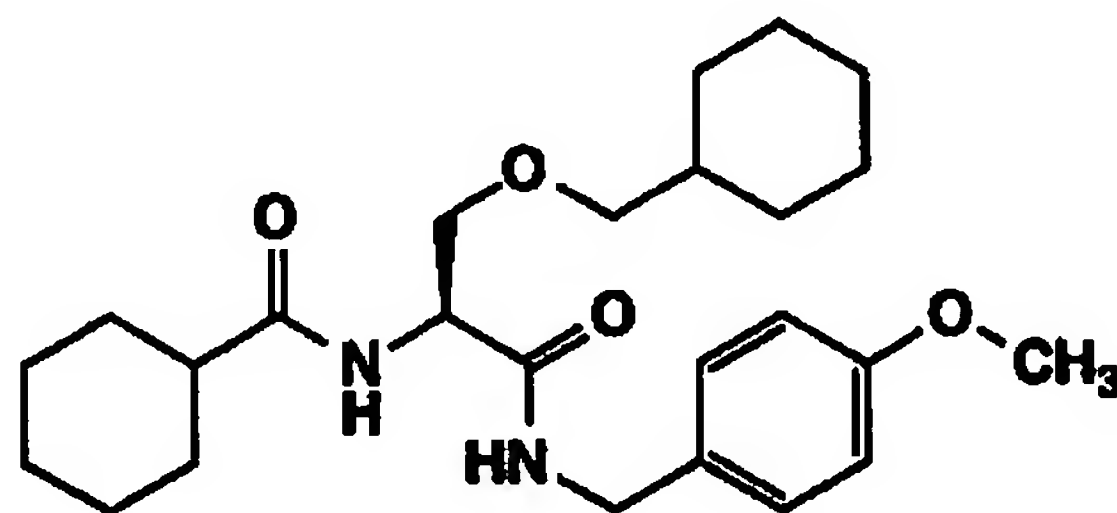


TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.23-7.15 (2H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 6.81-6.70 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=6.2Hz), 4.50 (1H, ddd, J=8.4, 6.6, 4.4Hz), 4.39 (2H, d, J=6.2Hz), 3.86-3.73 (4H, m), 3.39 (1H, t, J=8.8Hz), 3.30 (1H, dd, J=9.4, 6.0Hz), 3.19 (1H, dd, J=9.4, 6.2Hz), 2.22 (1H, t, J=7.0Hz), 1.74-0.70 (38H, m)。

#### 実施例 6 (27)

- 10 (2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド



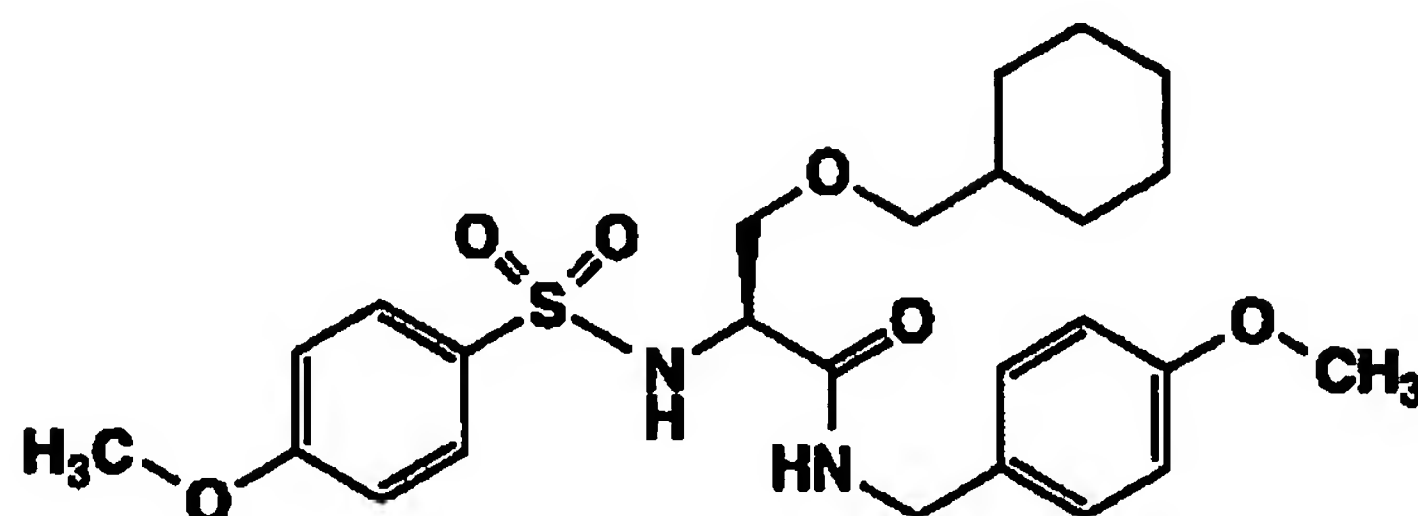
- 15 TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.22-7.15 (2H, m), 6.89-6.73 (3H, m), 6.43 (1H, d, J=6.4Hz), 4.48 (1H, ddd, J=8.2, 6.4, 4.2Hz), 4.46-4.29 (2H, m), 3.82-3.73 (4H, m), 3.38 (1H, t, J=8.4Hz), 3.31 (1H, dd, J=9.2, 6.4Hz), 3.20 (1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 2.14 (1H, tt, J=11.6, 4.0Hz), 1.94-0.71 (21H, m)。



実施例 6 (28)

(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)プロパンアミド



5

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

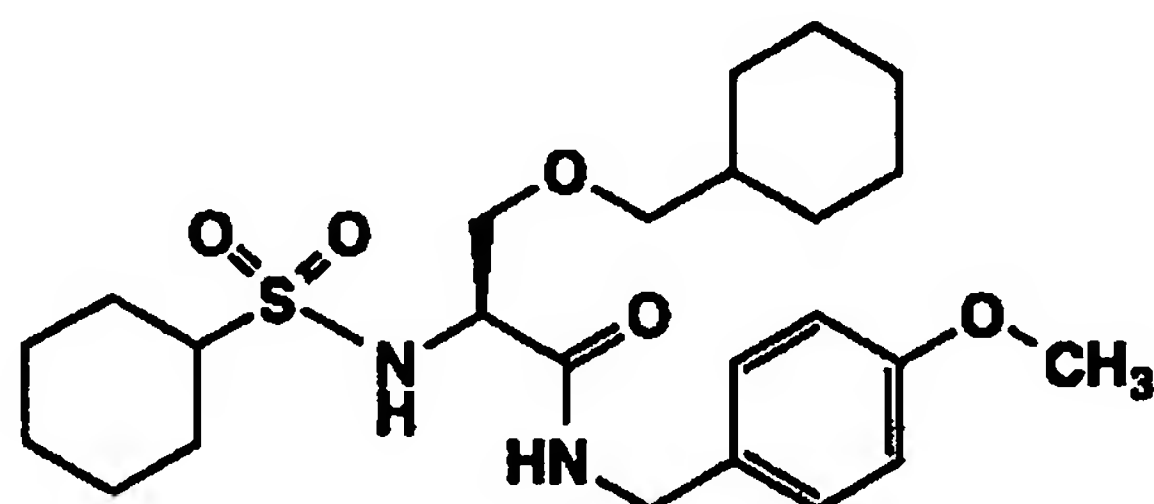
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.83-7.76 (2H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 7.05-6.94 (3H, m), 6.88-6.80 (2H, m), 5.55 (1H, d, J=5.4Hz), 4.38 (1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.28 (1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 3.88 (3H, s), 3.82-3.67 (5H, m), 3.26 (1H, dd, J=8.8, 6.4Hz), 3.17 (1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 3.05 (1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 1.74-0.79 (11H, m)。

10

実施例 6 (29)

(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-シクロヘキシルスルホニルアミノプロパンアミド

15



TLC: Rf 0.24 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.23-7.16 (2H, m), 7.01 (1H, t, J=4.8Hz), 6.90-6.82 (2H, m),

20

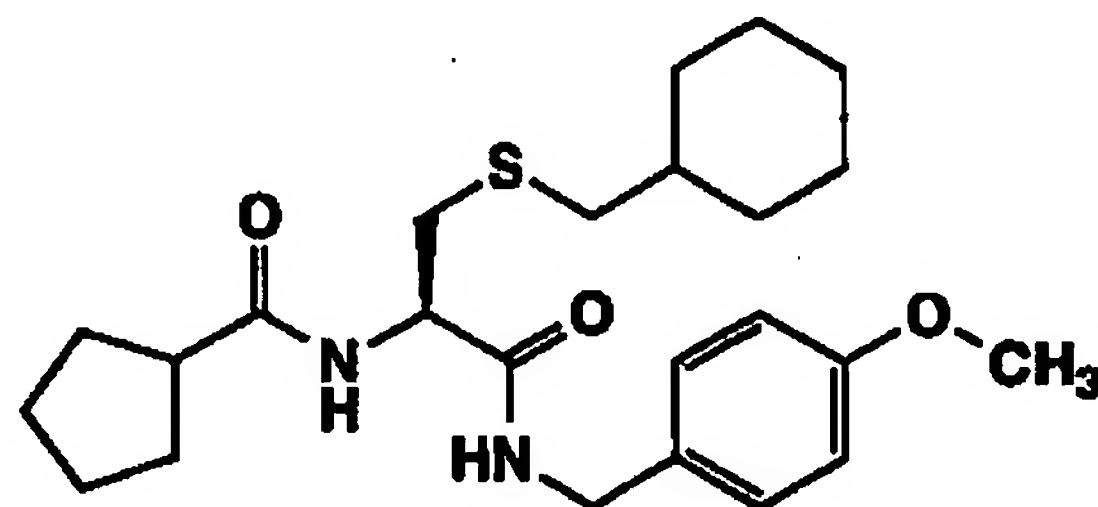


5.23 (1H, d, J=6.6Hz), 4.40 (2H, d, J=5.8Hz), 4.06-3.97 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J=9.2, 4.0Hz), 3.80 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=9.2, 7.2Hz), 3.28 (1H, dd, J=9.2, 6.6Hz), 3.20 (1H, dd, J=9.2, 6.2Hz), 2.90 (1H, t, J=11.8, 3.2Hz), 2.28-2.08 (2H, m), 1.93-1.82 (2H, m), 1.76-1.04 (15H, m), 0.94-0.70 (2H, m)。

5

### 実施例 6 (30)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-シクロペンチルカルボニルアミノプロパンアミド



10

TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.24-7.05 (3H, m), 6.87-6.80 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=7.0Hz), 4.62-4.52 (1H, m), 4.39 (1H, dd, J=15.0, 5.8Hz), 4.31 (1H, dd, J=15.0, 5.4Hz), 3.78 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J=13.4, 5.4Hz), 2.79 (1H, dd, J=13.4, 7.4Hz), 2.66-2.50 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7.0Hz), 1.95-0.78 (19H, m)。

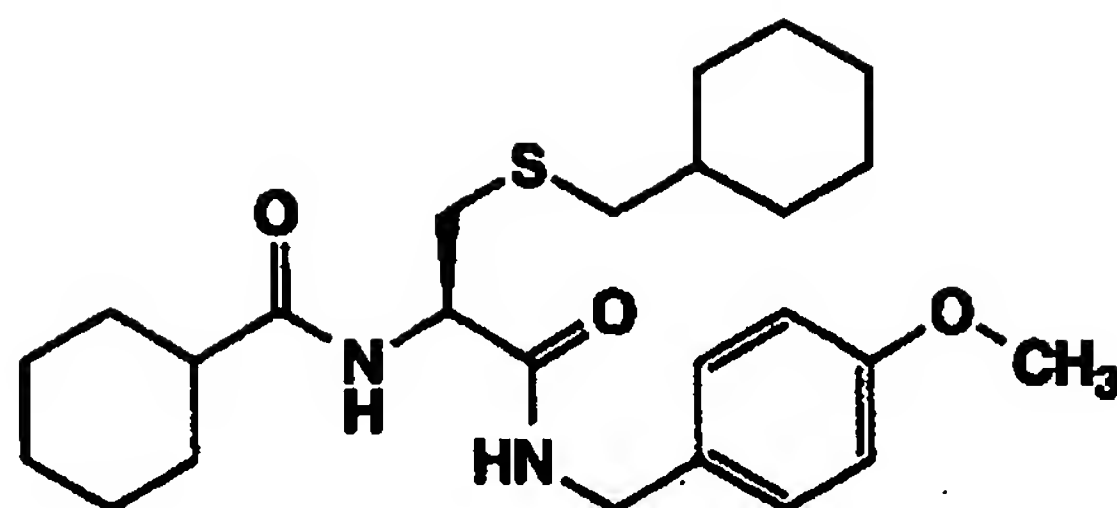
15

### 実施例 6 (31)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド

20



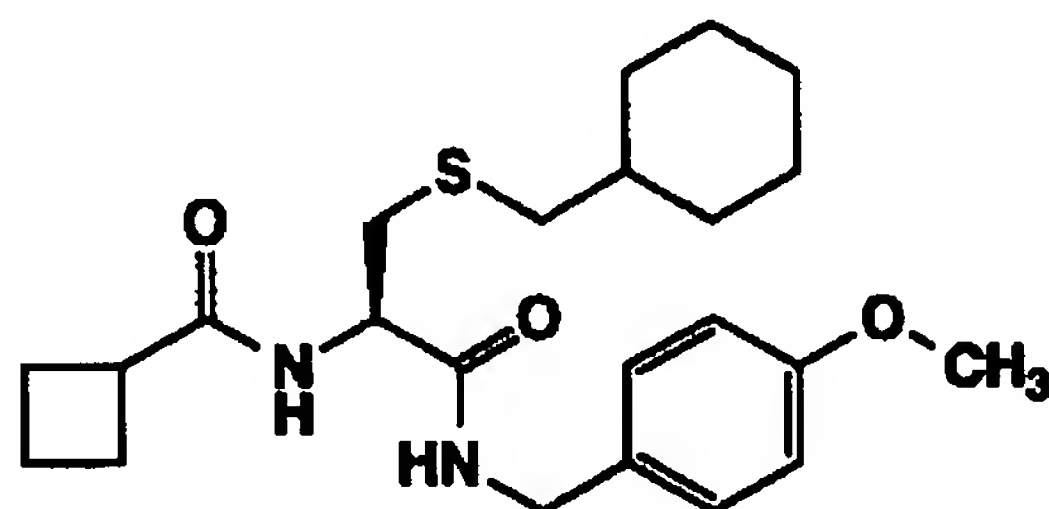


TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.24-7.16 (2H, m), 6.89-6.78 (3H, m), 6.46 (1H, d, J=6.8Hz),  
 5 4.52-4.42 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5.8Hz), 3.79 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=13.6,  
 5.0Hz), 2.74 (1H, dd, J=13.6, 8.0Hz), 2.47 (2H, d, J=7.0Hz), 2.20-2.05 (1H, m),  
 1.92-0.82 (21H, m)。

#### 実施例 6 (32)

- 10 (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
 2-シクロプロピルカルボニルアミノプロパンアミド



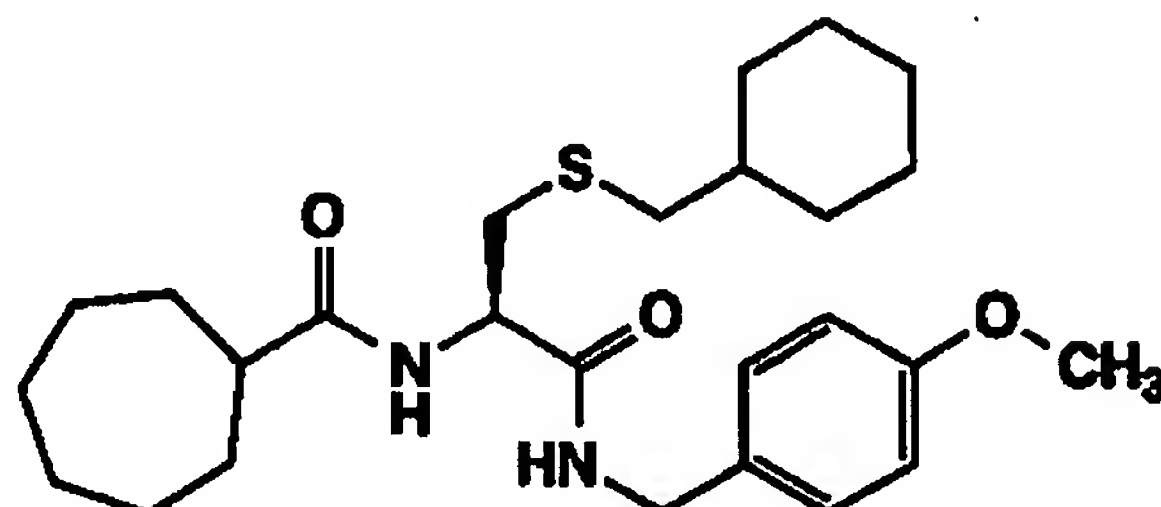
- 15 TLC: Rf 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 6.80-6.72 (1H,  
 br), 6.35 (1H, d, J=7.0Hz), 4.52-4.38 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.09-2.91 (2H, m), 2.73  
 (1H, dd, J=8.0, 14.0Hz), 2.48 (2H, d, J=6.6Hz), 2.38-2.07 (4H, m), 2.06-1.32 (8H,  
 m), 1.27-1.08 (3H, m), 1.03-0.89 (2H, m)。



実施例 6 (33)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - シクロヘプチルカルボニルアミノプロパンアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

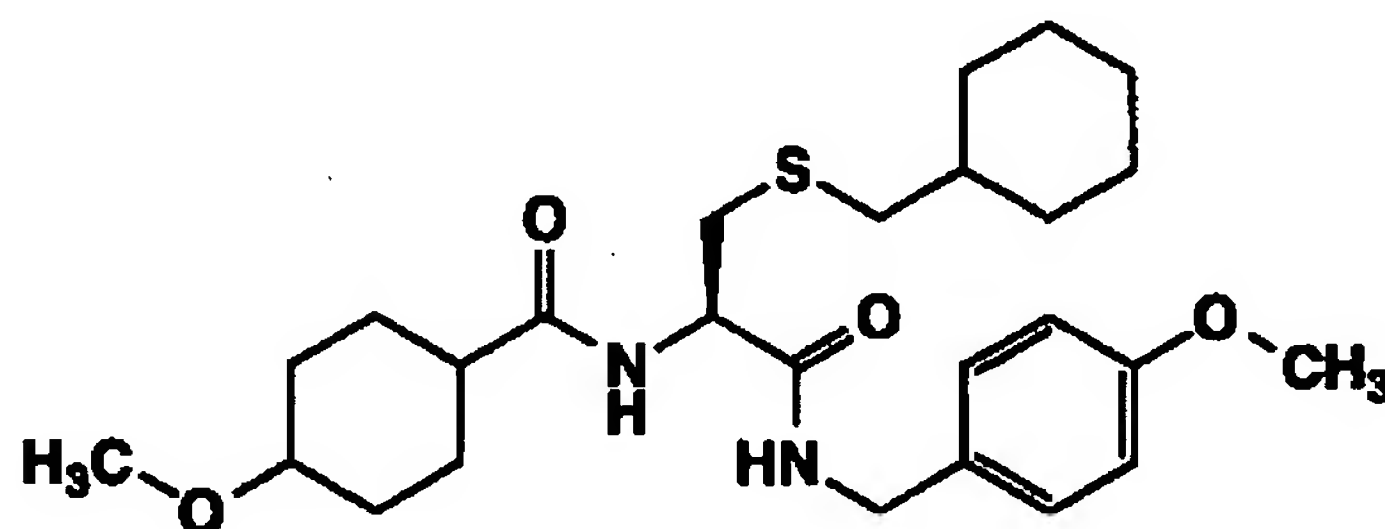
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20 (2H, d, J=8.6Hz), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 6.80-6.74 (1H, br), 6.37 (1H, d, J=7.0Hz), 4.50-4.37 (3H, m), 3.80 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=5.6, 14.0Hz), 2.74 (1H, dd, J=8.0, 14.0Hz), 2.47 (2H, d, J=6.6Hz), 2.35-2.20 (1H, m), 1.95-1.33 (18H, m), 1.30-1.08 (3H, m), 1.03-0.90 (2H, m)。

10

実施例 6 (34)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - (4 - メトキシシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド

15



(メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、  
20 単一物である。なお、この化合物は実施例 6 (35) の化合物の異性体に相当



する。)

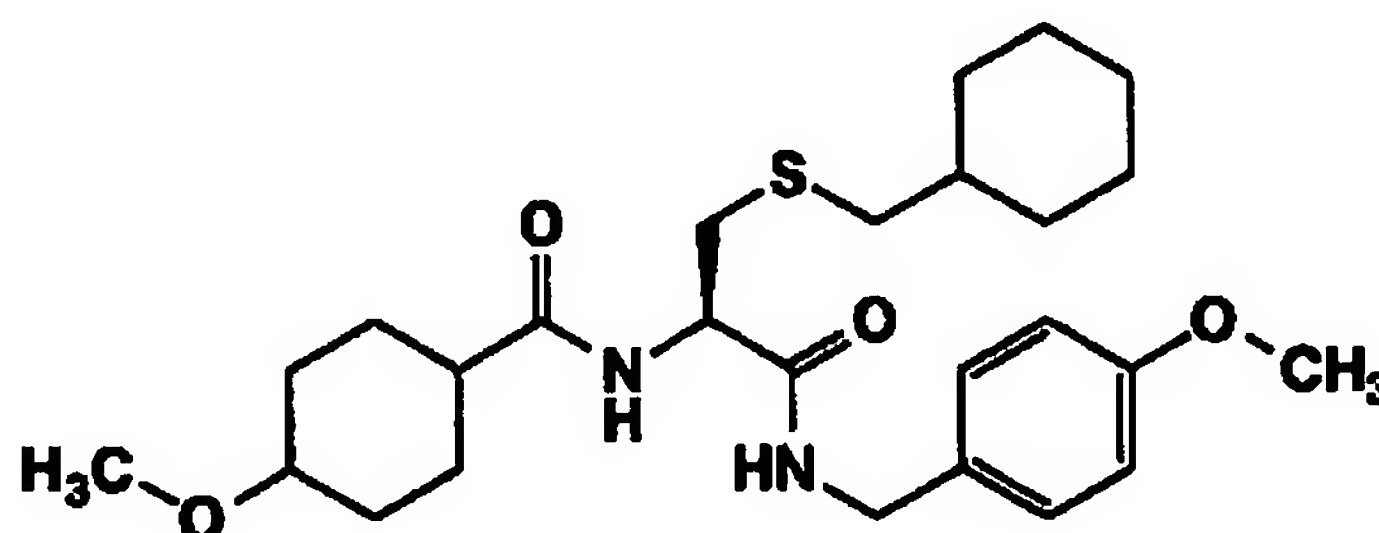
低極性体

TLC: Rf 0.46 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 6.82-6.79 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=7.0Hz), 4.51-4.37 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.46-3.39 (1H, m), 3.29 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=5.6, 14.0Hz), 2.73 (1H, dd, J=8.0, 14.0Hz), 2.47 (2H, d, J=6.6Hz), 2.28-2.13 (1H, m), 2.00-1.59 (12H, m), 1.51-0.93 (7H, m)。

### 実施例 6 (35)

- 10 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - (4 - メトキシシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド



- 15 (メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、  
単一物である。なお、この化合物は実施例 6 (34) の化合物の異性体に相当  
する。)

高極性体

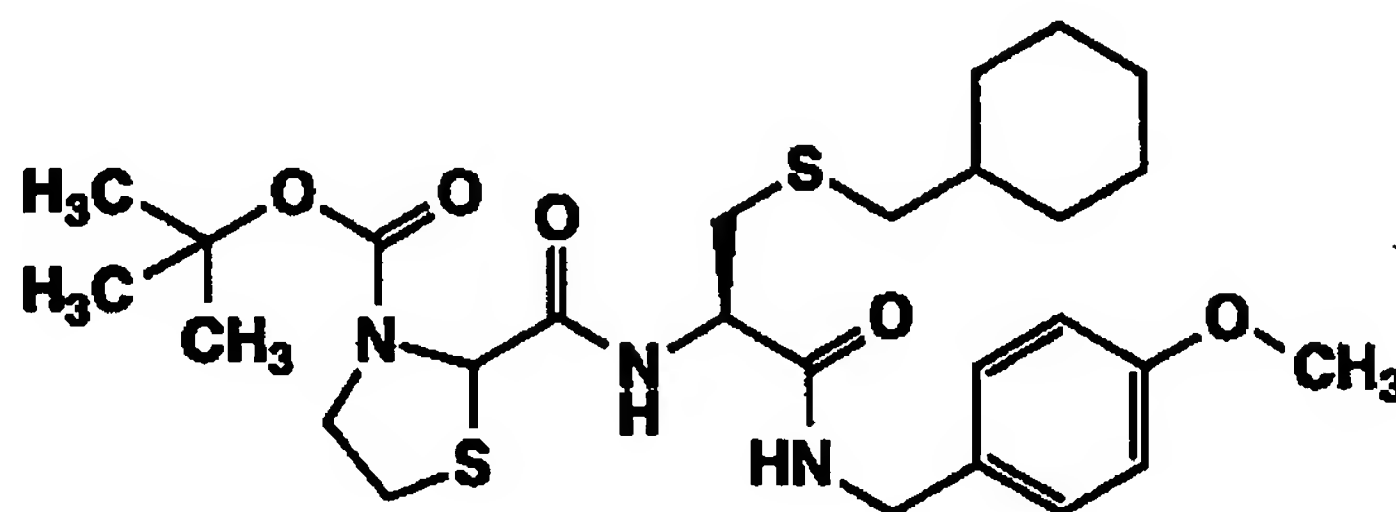
TLC: Rf 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 6.77 (1H, t, J=5.8Hz), 6.48 (1H, d, J=7.0Hz), 4.50-4.37 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.12 (1H, t, J=4.2, 10.6Hz), 2.94 (1H, dd, J=5.1, 13.9Hz), 2.72 (1H, dd, J=8.1, 13.9Hz), 2.47 (2H, d, J=6.6Hz), 2.17-2.03 (3H, m), 2.00-1.57 (8H, m), 1.51-0.93 (9H, m)。



実施例 6 (36)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 2 - ( (2RS) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカル  
 5 ボニルアミノ ) プロパンアミド

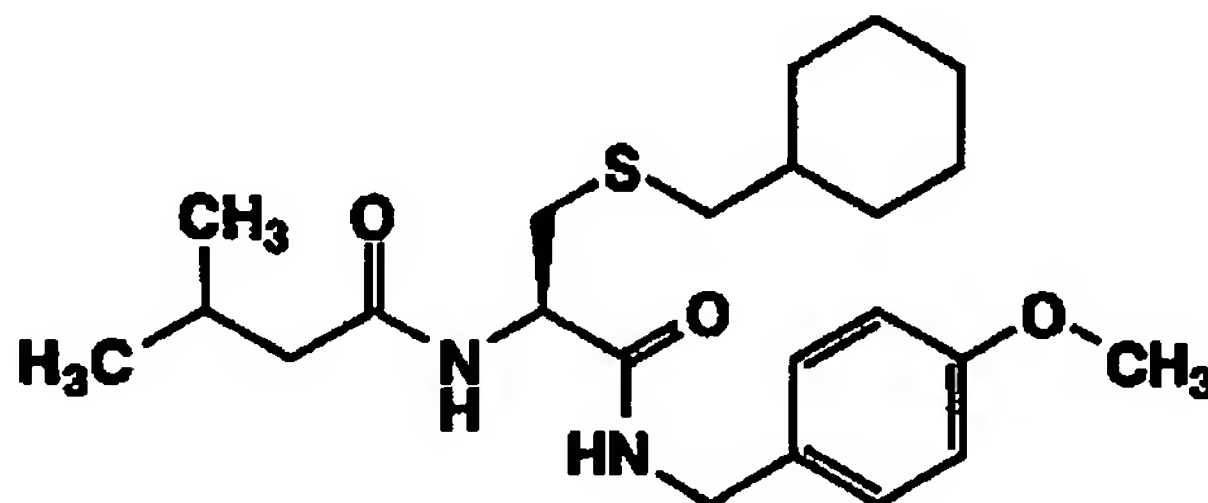


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.23 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 5.23 (1H, bs), 4.56-4.44 (1H, m), 4.44-4.22 (2H, m), 4.00-3.84 (1H, m), 3.81-3.63 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.40-2.65 (4H, m), 2.42 (2H, d, J=7Hz), 1.91-1.58 (6H, m), 1.58-1.10 (3H, m), 1.45 and 1.40 (9H, s), 1.05-0.80 (2H, m)。

15 実施例 6 (37)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 2 - (2 - メチルプロピルカルボニルアミノ) プロパンアミド





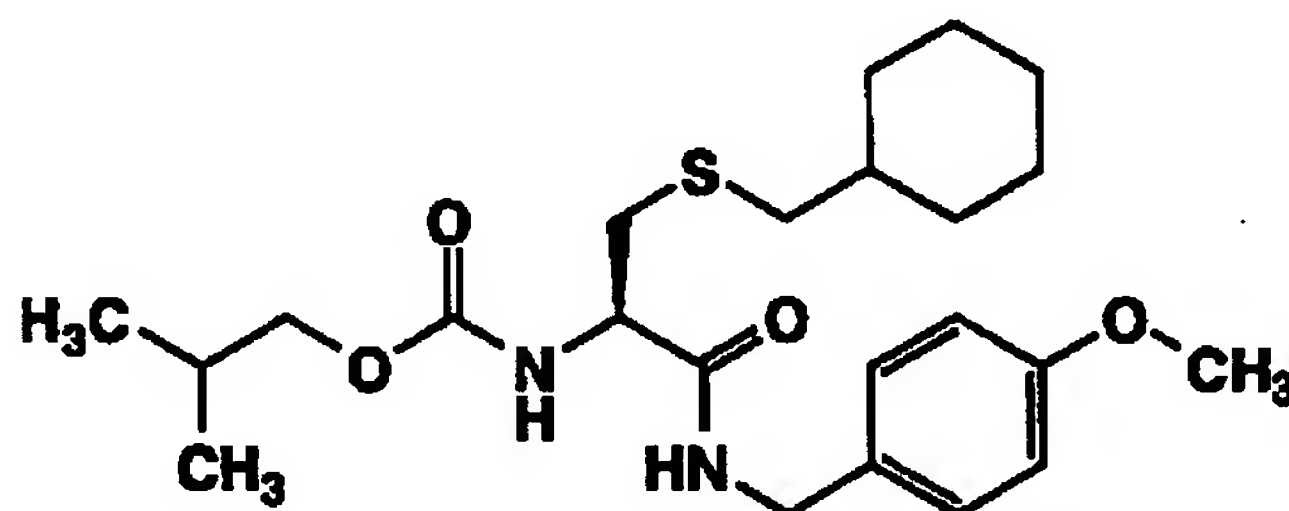
TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.26-7.16 (2H, m), 6.91-6.76 (3H, m), 6.43 (1H, d, J=8Hz),  
4.50 (1H, td, J=8, 5Hz), 4.38 (2H, d, J=6Hz), 3.80 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=14, 6Hz),  
2.76 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 2.20-1.95 (3H, m), 1.89-1.56 (6H,  
5 m), 1.56-1.05 (3H, m), 1.05-0.78 (2H, m), 0.94 (3H, d, J=7Hz), 0.93 (3H, d, J=7Hz)。

#### 実施例 6 (38)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - (2-メチルプロピルオキシカルボニルアミノ) プロパンアミド

10



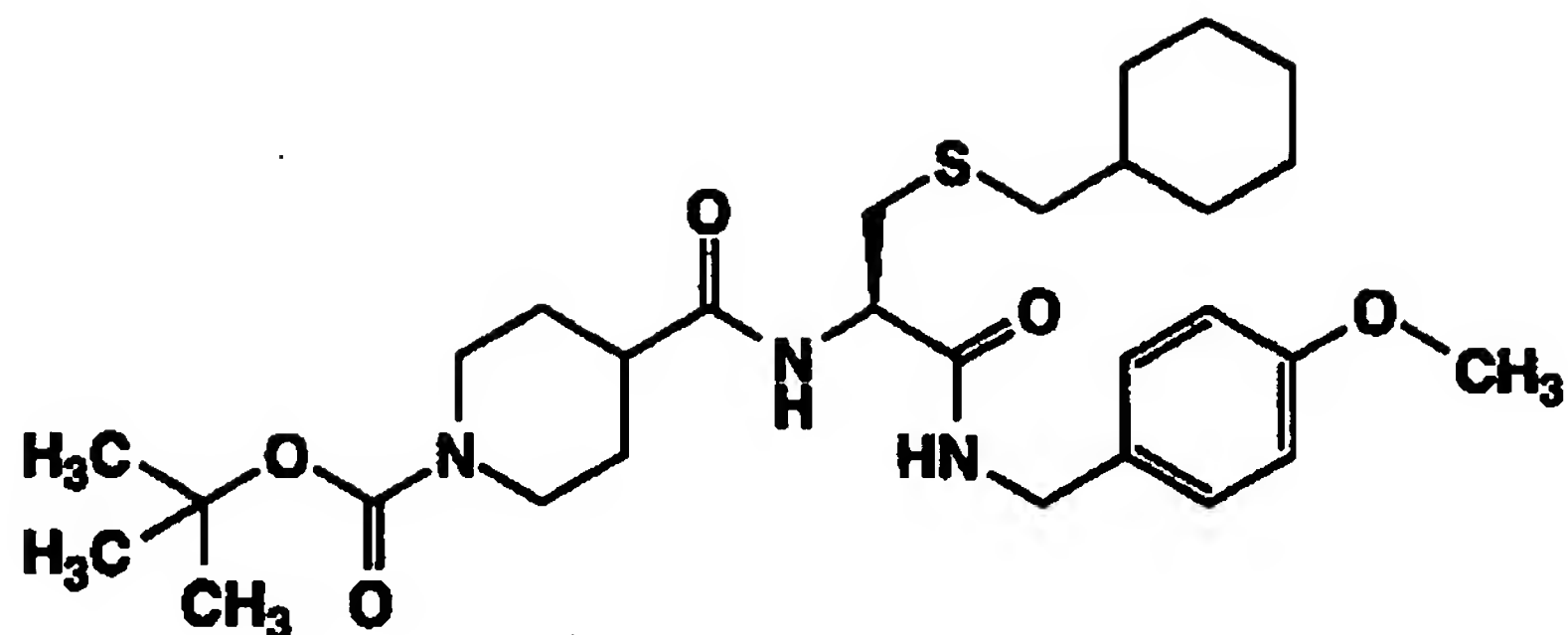
TLC: Rf 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.26-7.15 (2H, m), 6.92-6.80 (2H, m), 6.75-6.58 (1H, m), 5.58  
15 (1H, d, J=8Hz), 4.40 (2H, d, J=6Hz), 4.27 (1H, td, J=8, 5Hz), 3.85 (2H, d, J=7Hz),  
3.80 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.82 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.44 (2H, d,  
J=7Hz), 2.02-1.55 (6H, m), 1.55-1.03 (4H, m), 1.03-0.77 (2H, m), 0.92 (6H, d,  
J=7Hz)。

#### 20 実施例 6 (39)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - (1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルカルボニルアミ  
ノ) プロパンアミド



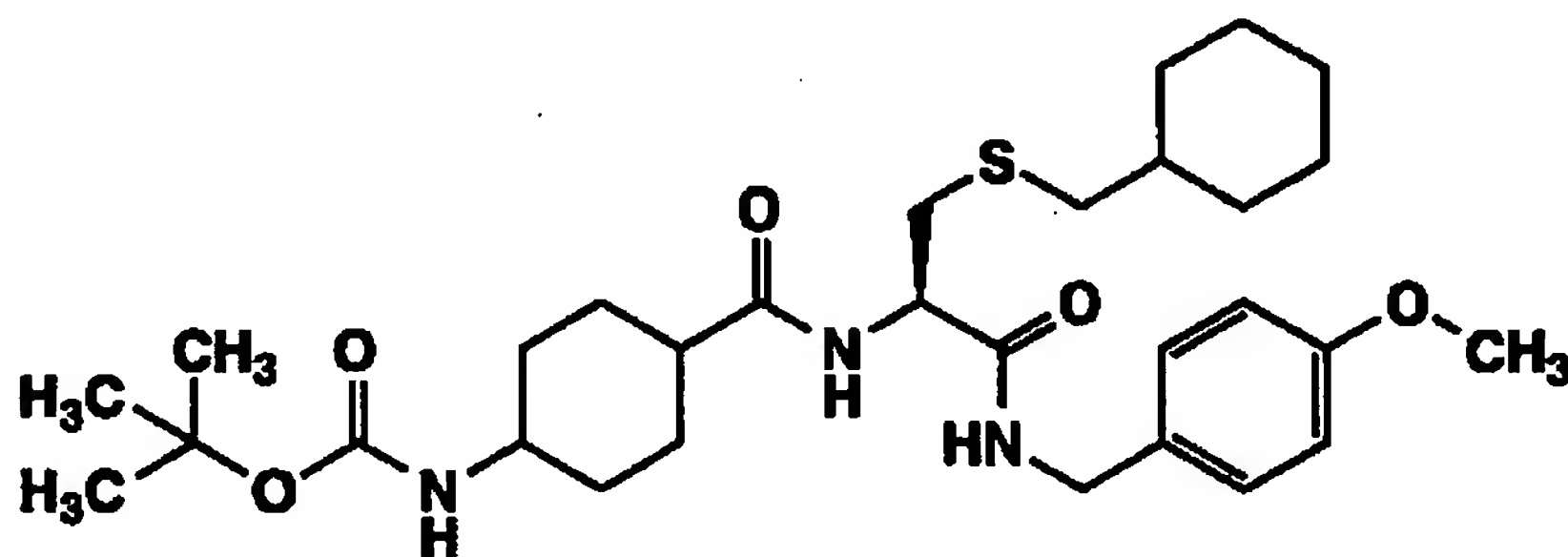


TLC : Rf 0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 6.87 (2H, d, J=8.2Hz), 6.79-6.73 (1H, br), 6.54 (1H, d, J=7.2Hz), 4.50-4.38 (3H, m), 4.16-4.10 (2H, br), 3.80 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 2.81-2.67 (3H, m), 2.48 (2H, d, J=7.0Hz), 2.29 (1H, tt, J=4.0, 11.8Hz), 1.83-1.57 (9H, m), 1.46 (9H, s), 1.36-0.84 (6H, m)。

#### 実施例 6 (40)

- 10 (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ -2-(4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ)プロパンアミド



15

(t-ブトキシカルボニルアミノ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 6 (41) の化合物の異性体に相当する。)

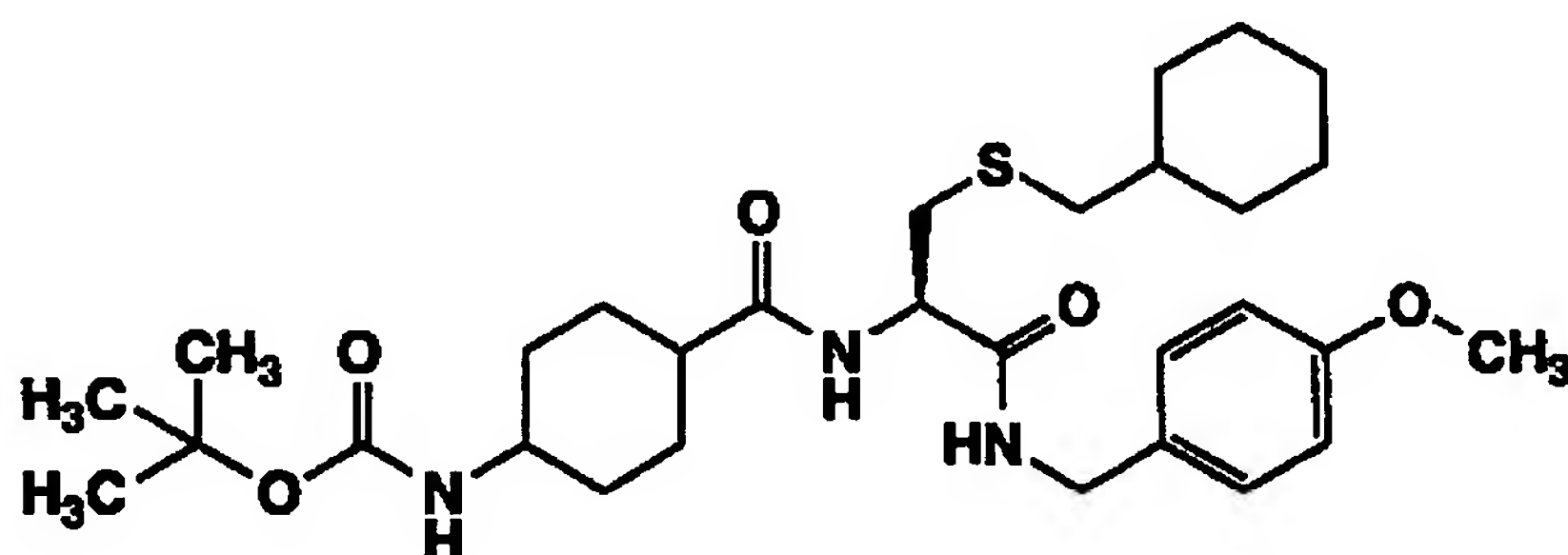


TLC: Rf 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94-6.82 (3H, m), 6.61 (1H, d, J=6.8Hz), 4.71 (1H, d, J=8.0Hz), 4.54-4.44 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5.4Hz), 3.79-3.65 (4H, m), 2.92 (1H, dd, J=5.4, 13.8Hz), 2.75 (1H, dd, J=8.0, 13.8Hz), 2.47 (2H, d, J=6.6Hz), 2.30-2.15 (1H, br), 1.92-1.53 (13H, m), 1.44 (9H, s), 1.26-1.08 (4H, m), 1.00-0.83 (2H, m)。

#### 実施例 6 (41)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミ  
ノ)プロパンアミド



15 (tert-ブトキシカルボニルアミノ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 6 (40) の化合物の異性体に相当する。)

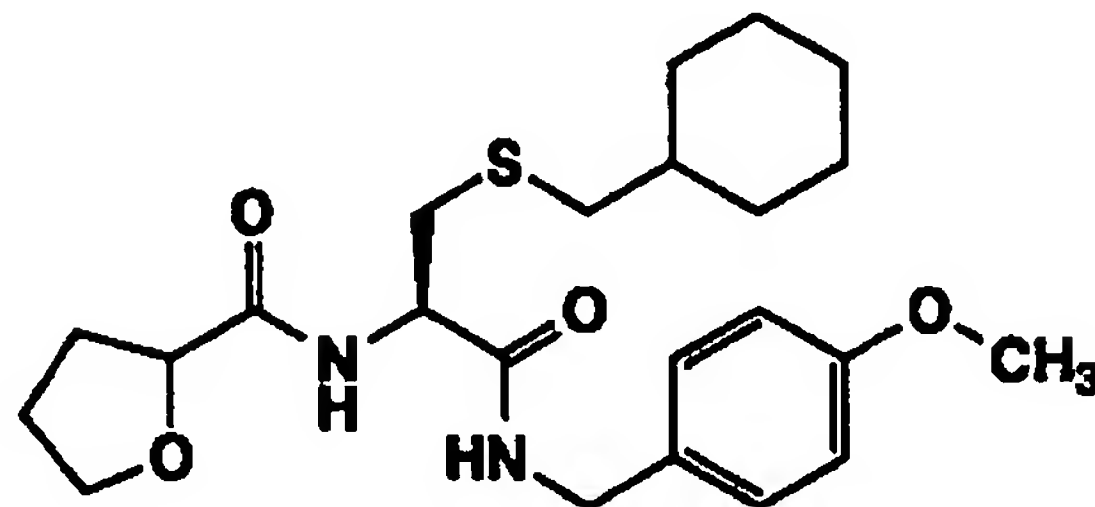
TLC: Rf 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 6.78-6.73 (1H, br), 6.48 (1H, d, J=6.6Hz), 4.49-4.37 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.51-3.30 (1H, br), 2.93 (1H, dd, J=5.1, 13.9Hz), 2.72 (1H, dd, J=8.1, 13.9Hz), 2.48 (2H, d, J=6.6Hz), 2.14-1.53 (14H, m), 1.44 (9H, s), 1.27-1.07 (4H, m), 1.00-0.83 (2H, m)。



実施例 6 (4 2)

(2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



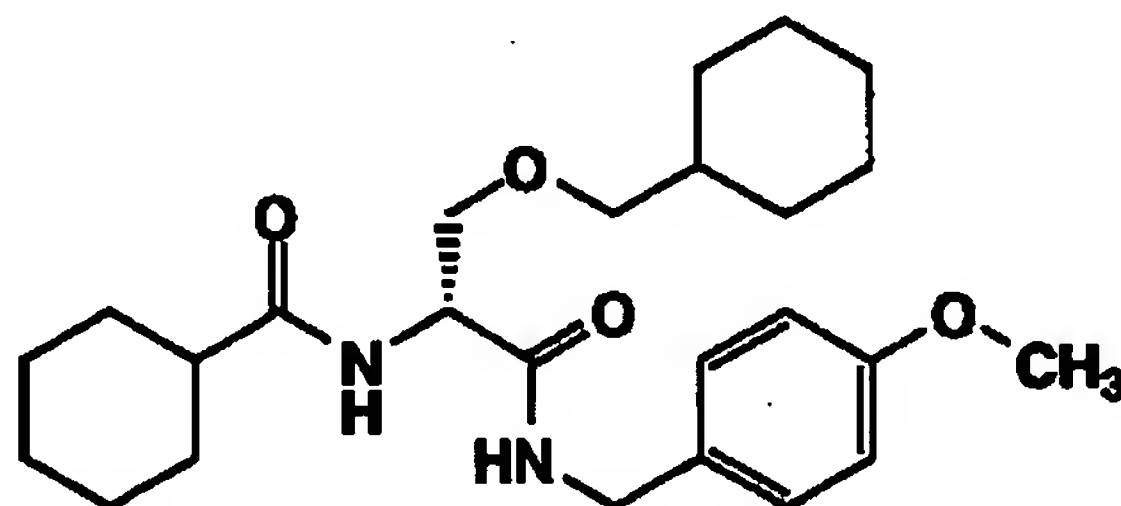
5

TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.43 (1H, t, J=10.6Hz), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80-6.71 (1H, br), 4.55-4.31 (4H, m), 4.05-3.83 (2H, m), 3.79 (3H, s),  
10 3.00-2.74 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=6.6Hz), 2.36-1.62 (9H, m), 1.51-1.07 (4H, m),  
1.03-0.90 (2H, m)。

実施例 6 (4 3)

(2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2  
15 - シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

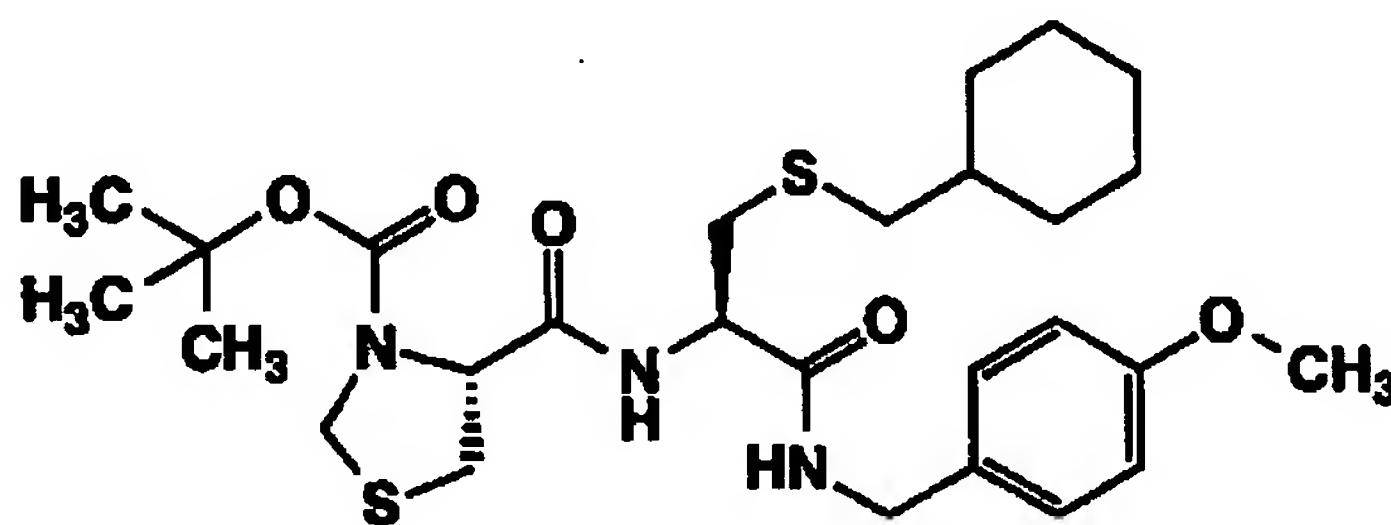
20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.25-7.14 (2H, m), 6.93-6.72 (3H, m), 6.43 (1H, d, J=6Hz),



4.49 (1H, ddd, J=8, 6, 4Hz), 4.43-4.28 (2H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.45-3.33 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J=9, 5Hz), 3.21 (1H, dd, J=9, 6Hz), 2.24-2.06 (1H, m), 1.95-0.70 (21H, m)。

#### 5 実施例6 (44)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.27-7.17 (2H, m), 6.90-6.80 (2H, m), 4.67-4.43 (4H, m), 4.32

(1H, d, J=15Hz), 4.30 (1H, d, J=15Hz), 3.76 (3H, s), 3.42-3.30 (1H, m), 3.12 (1H,

15 dd, J=12, 5Hz), 3.00-2.70 (2H, m), 2.41 (2H, d, J=6Hz),

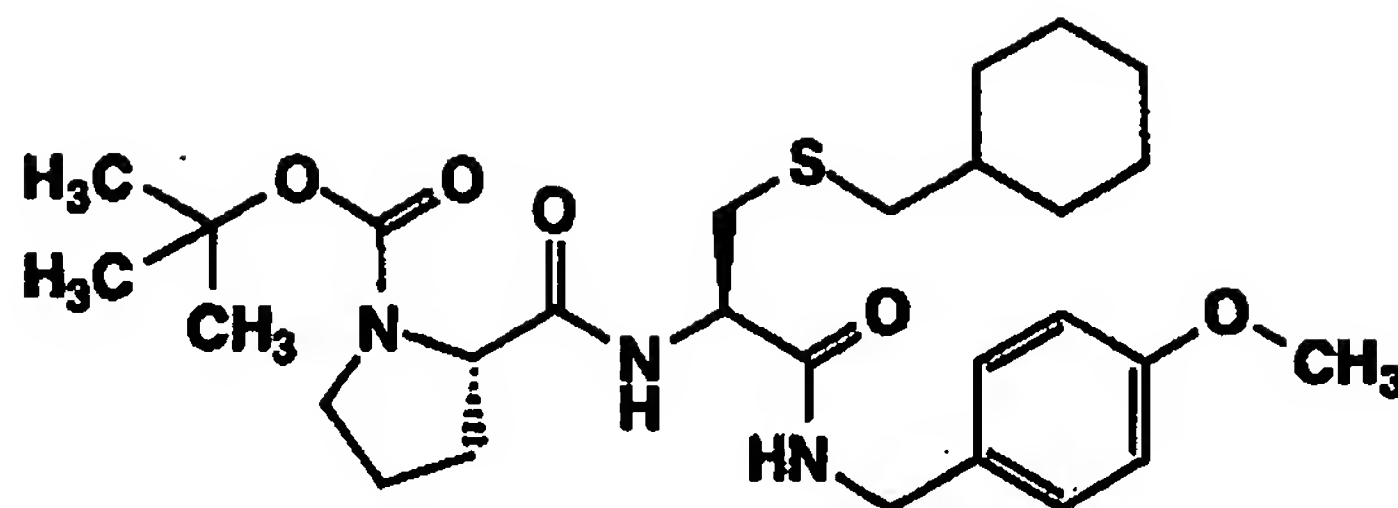
1.90-0.78 (11H, m), 1.45 (9H, s)。

#### 実施例6 (45)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-

20 2-((2S)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



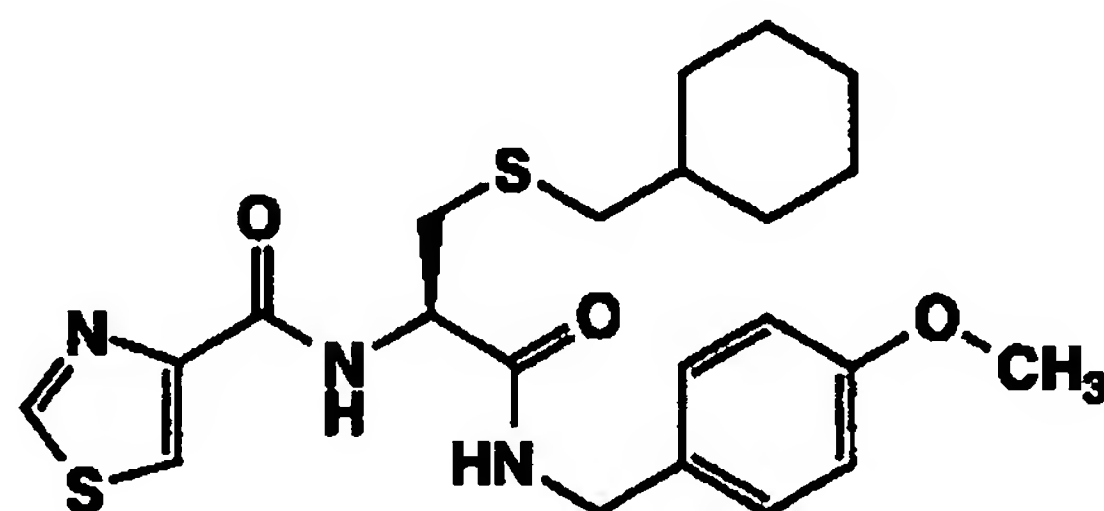


TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル : クロロホルム = 1 : 4) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8.03-7.97 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 4.45-4.40 (1H, m), 4.21 (2H, d, J=7.5Hz), 4.15-4.12 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.40-3.30 (2H, m), 2.85 (1H, dd, J=15.0, 8.7Hz), 2.76 (1H, dd, J=15.0, 6.3Hz), 2.42 (2H, d, J=13.0Hz), 2.11-2.03 (1H, m), 1.88-1.72 (4H, m), 1.69-1.58 (3H, m), 1.45-1.33 (2H, m), 1.26-1.10 (3H, m), 0.98-0.92 (2H, m)。

#### 10 実施例 6 (46)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(チアゾール-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

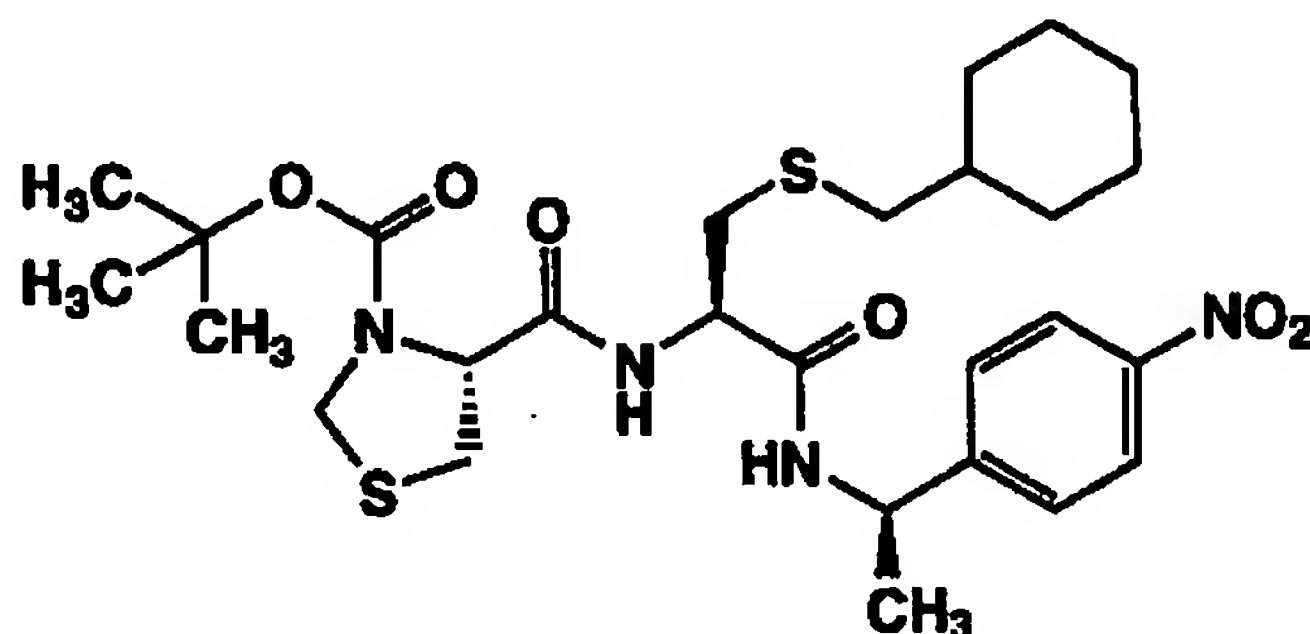
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.77 (1H, d, J=1.8Hz), 8.18 (1H, d, J=7.8Hz), 8.12 (1H, d, J=1.8Hz), 7.25-7.18 (2H, m), 6.88-6.81 (3H, m), 4.78-4.68 (1H, m), 4.51-4.33 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.16 (1H, dd, J=14.0, 5.6Hz), 2.92 (1H, dd, J=14.0, 7.4Hz), 2.57-2.41 (2H, m), 1.88-0.80 (11H, m)。

20



実施例 6 (47)

- (2R)-N-((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



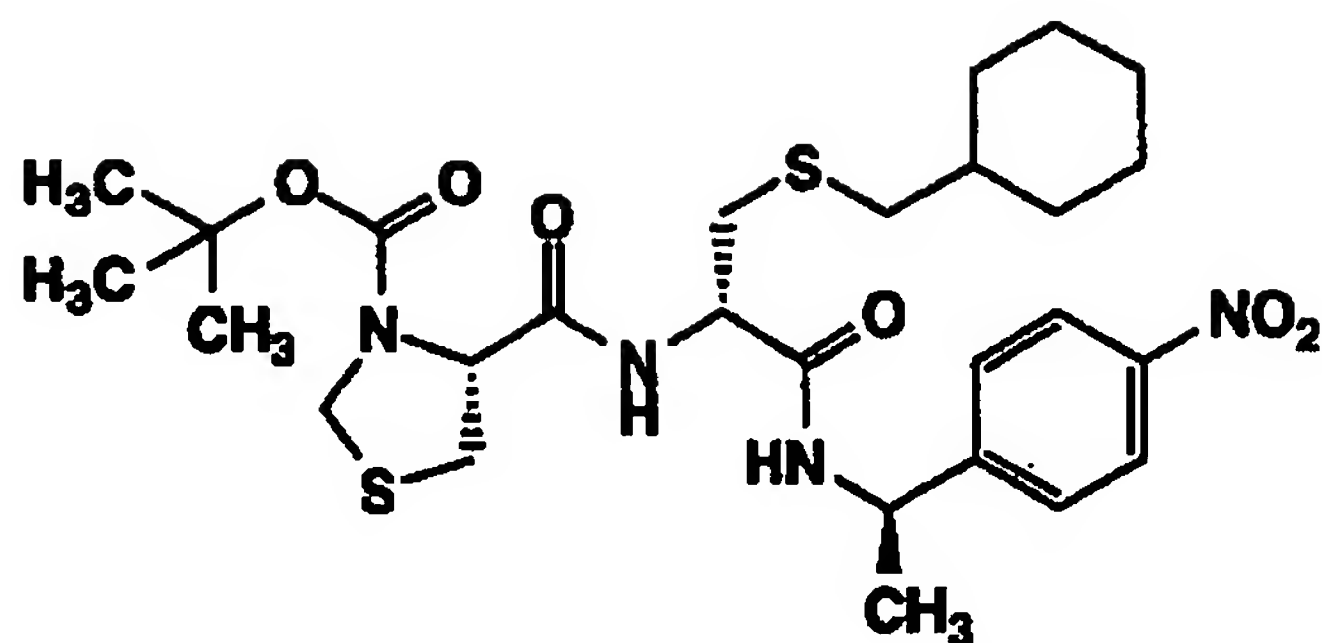
TLC: Rf 0.67 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19-8.12 (2H, m), 7.58-7.32 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 5.20-5.06 (1H, m), 4.67-4.46 (4H, m), 3.40-3.15 (3H, m), 2.75 (1H, dd, J=13.6, 5.8Hz) 2.38-2.14 (2H, m), 1.80-0.64 (23H, m)。

実施例 6 (48)

- 15 (2S)-N-((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド





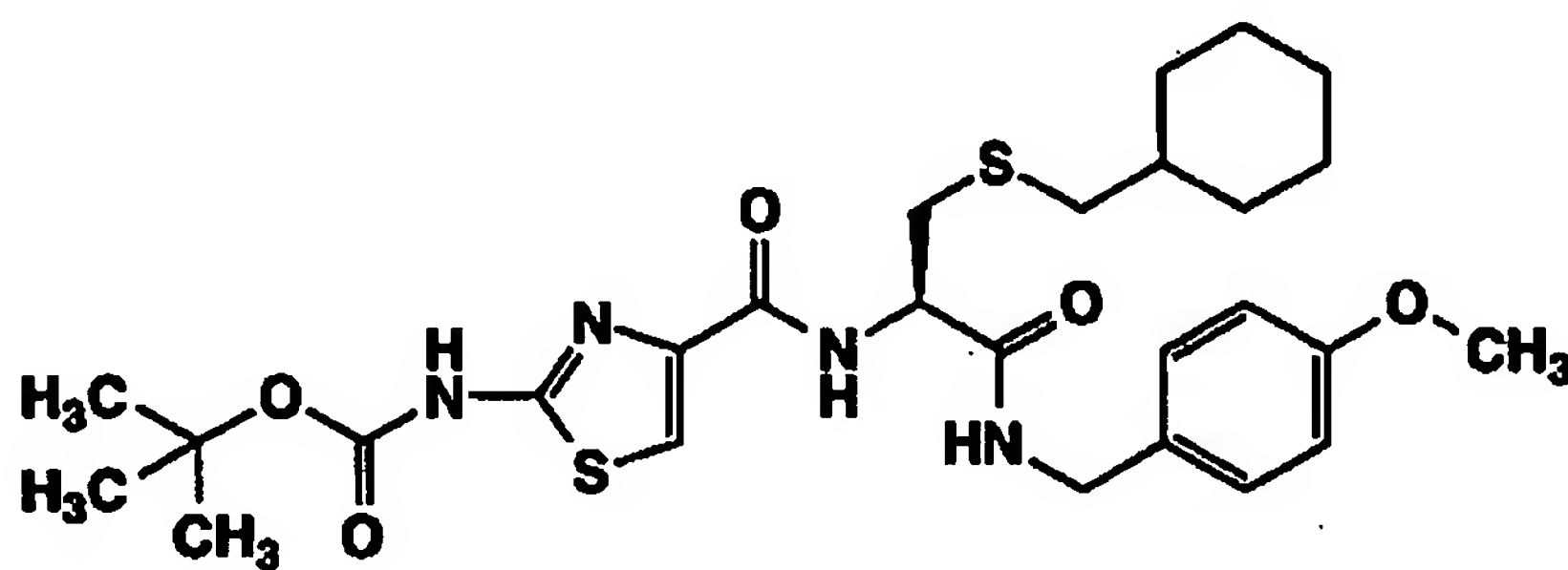
TLC: Rf 0.61 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.21-8.14 (2H, m), 7.58-7.30 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=7.4Hz),

5 5.19-5.05 (1H, m), 4.65-4.47 (4H, m), 3.37-3.06 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J=13.8, 6.2Hz) 2.50 (1H, dd, J=12.4, 6.6Hz), 2.40 (1H, dd, J=12.4, 7.0Hz), 1.90-0.78 (23H, m)。

#### 実施例 6 (49)

- 10 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルアミノチアゾール - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.09 (1H, bs), 7.91 (1H, bd, J=8Hz), 7.66 (1H, s), 7.25-7.15

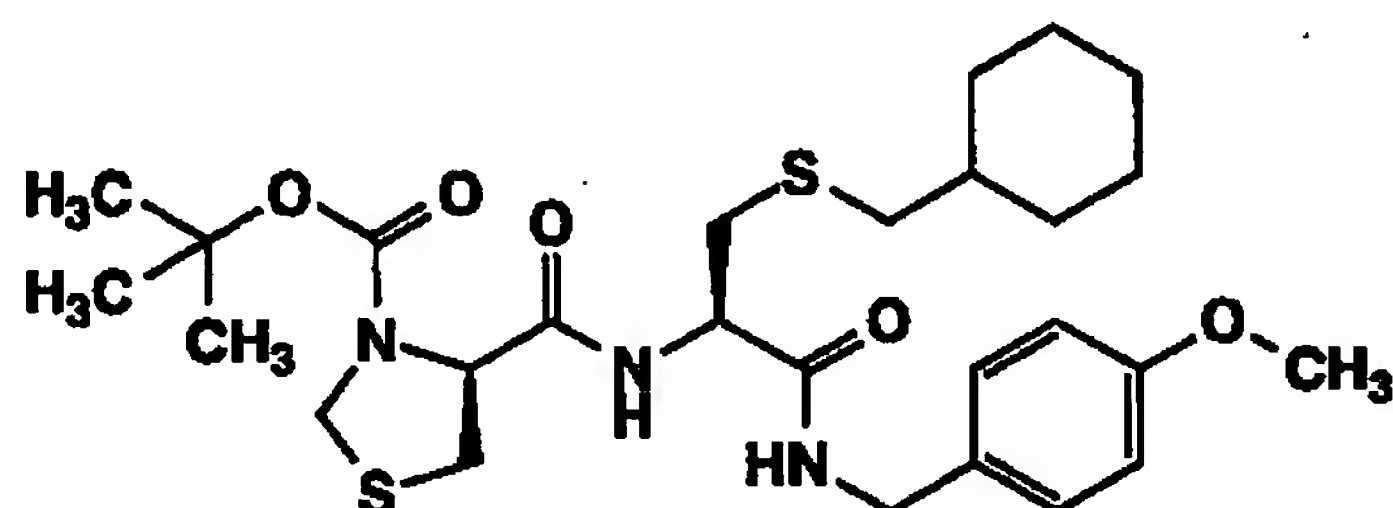
(2H, m), 6.89-6.78 (3H, m), 4.66 (1H, td, J=8, 6), 4.50-4.28 (2H, m), 3.80 (3H, s),



3.07 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.91 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.48 (2H, d, J=7Hz), 1.90-0.78 (11H, m), 1.56 (9H, s)。

#### 実施例 6 (50)

- 5 (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3);

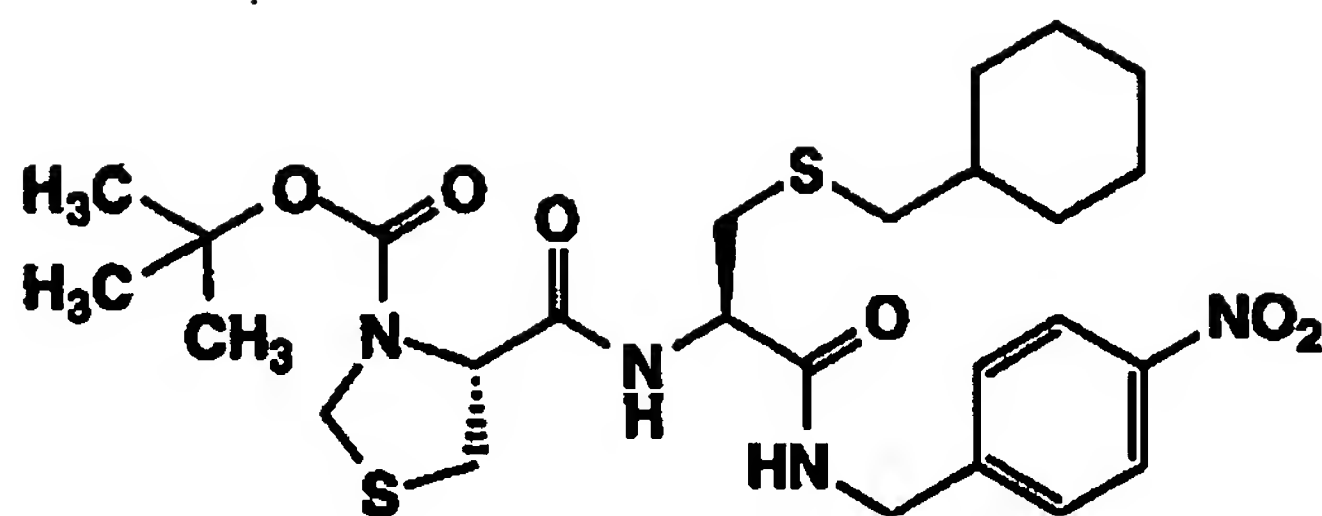
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.27-7.17 (2H, m), 6.90-6.80 (2H, m), 4.66-4.43 (4H, m), 4.40-4.23 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.43-3.30 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J=12, 6Hz), 3.08-2.75 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.41 (2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80 (11H, m),

15 1.43 (9H, s)。

#### 実施例 6 (51)

- (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド
- 20



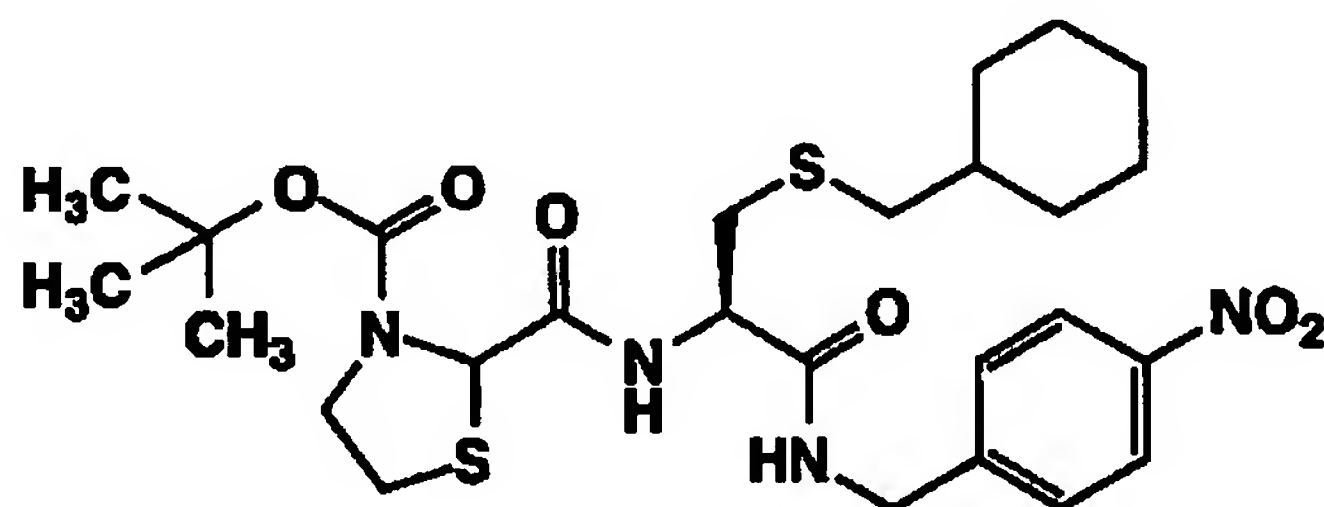


TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.25-8.15 (2H, m), 7.61-7.51 (2H, m), 4.70-4.41 (6H, m),  
 5 3.45-3.32 (1H, m), 3.22-3.08 (1H, m), 3.04-2.72 (2H, m), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 1.91-  
 0.80 (11H, m), 1.45 (9H, s)。

#### 実施例 6 (5 2)

(2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-  
 10 -( (2RS)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボ  
 ニルアミノ) プロパンアミド



15 TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

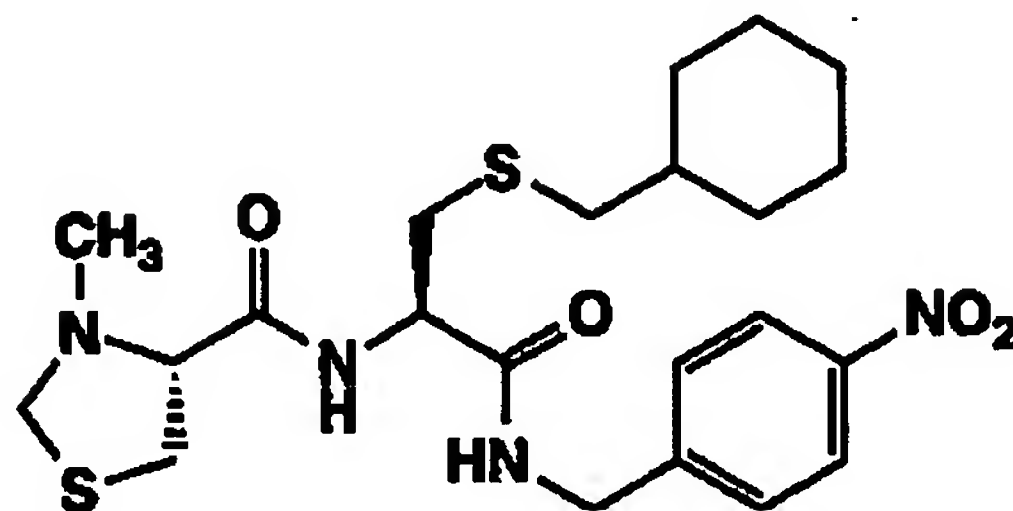
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.23-8.14 (2H, m), 7.61-7.49 (2H, m), 5.22 (1H, bs), 4.62-  
 4.42 (3H, m), 4.00-3.87 (1H, m), 3.80-3.64 (1H, m), 3.33-2.70 (4H, m), 2.45 (2H, d,  
 J=7Hz), 1.91-0.80 (11H, m), 1.45 and 1.40 (9H, s)。

#### 20 実施例 6 (5 3)



(2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-  
 -((4R)-3-メチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパ  
 ンアミド

5

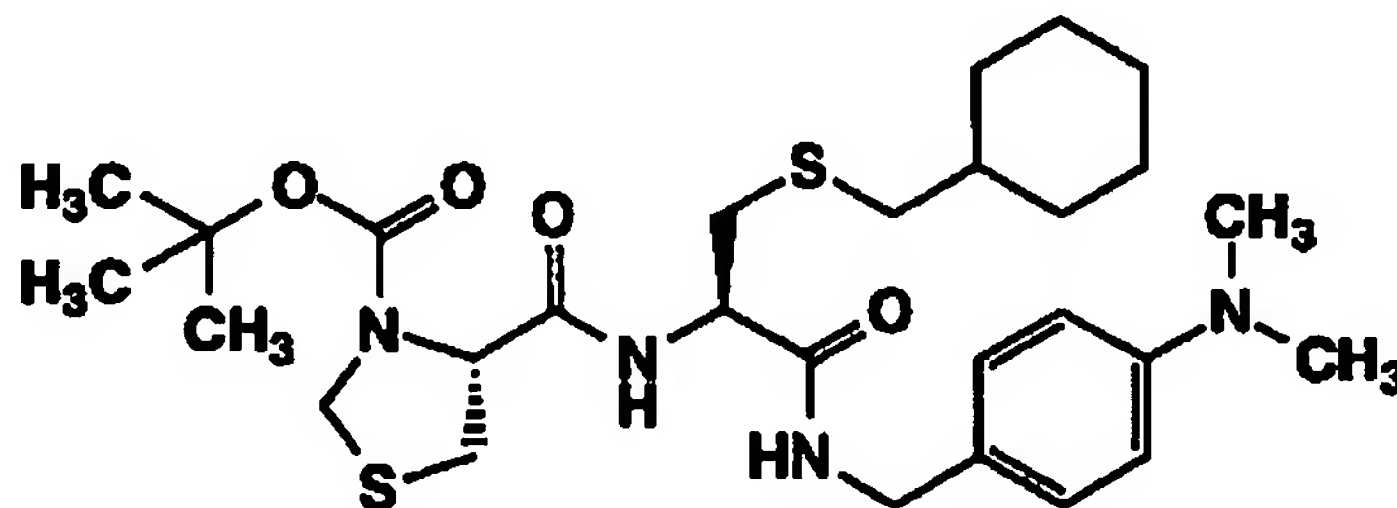


TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23-8.16 (2H, m), 7.89 (1H, d, J=7.4Hz), 7.49-7.42 (2H, m),  
 7.20-7.09 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J=15.6, 6.2Hz), 4.50 (1H, dd, J=15.6, 5.8Hz),  
 10 4.51-4.40 (1H, m) 4.18 (1H, d, J=9.8Hz), 3.89 (1H, dd, J=9.8, 1.0Hz), 3.79 (1H, dd,  
 J=7.4, 2.6Hz), 3.52 (1H, dd, J=11.0, 2.6Hz), 3.13 (1H, dd, J=11.0, 7.4Hz), 2.98-  
 2.80 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.45 (2H, d, J=7.4Hz), 1.88-0.80 (11H, m)。

#### 実施例6 (54)

15 (2R)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチル  
 チオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イル  
 カルボニルアミノ)プロパンアミド



20



TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

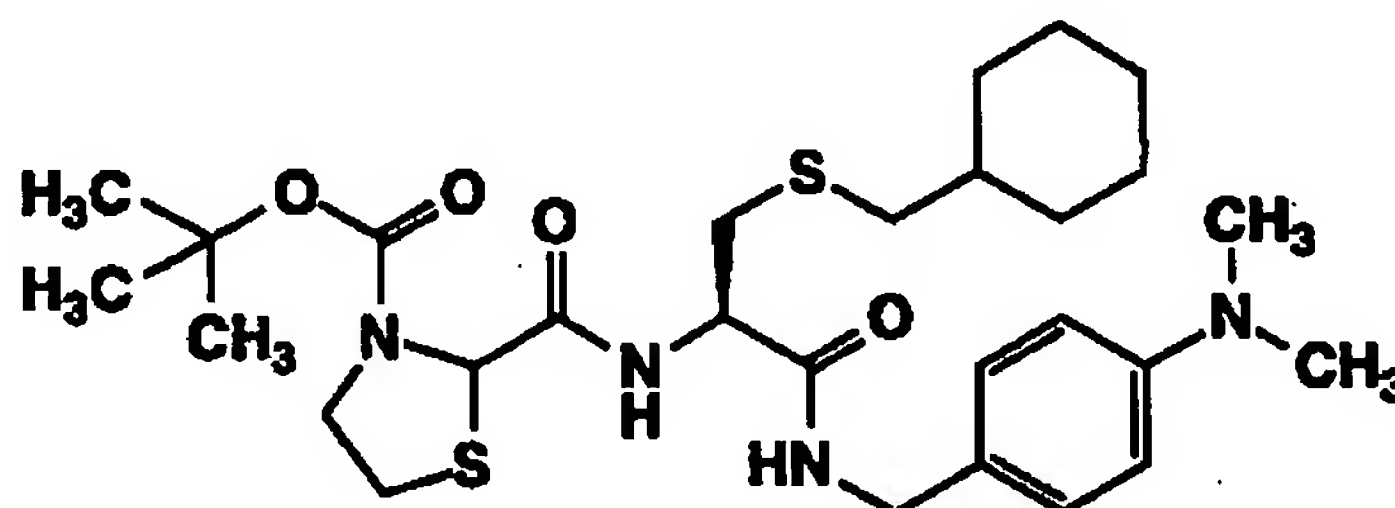
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.20-7.10 (2H, m), 6.77-6.67 (2H, m), 4.67-4.43 (4H, m), 4.29 (1H, d, J=16Hz), 4.28 (1H, d, J=16Hz), 3.41-3.30 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J=12, 5Hz), 3.00-2.65 (8H, m), 2.41 (2H, d, J=7Hz), 1.88-0.80 (11H, m), 1.45 (9H, s)。

5

#### 実施例 6 (55)

(2R) - N - (4-ジメチルアミノベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2RS) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

10



TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.20-7.10 (2H, m), 6.77-6.67 (2H, m), 5.23 (1H, bs), 4.55-4.43 (1H, m), 4.40-4.16 (2H, m), 4.00-3.84 (1H, m), 3.79-3.63 (1H, m), 3.30-2.66 (10H, m), 2.42 (2H, d, J=7Hz), 1.90-0.80 (11H, m), 1.45 and 1.42 (9H, s)。

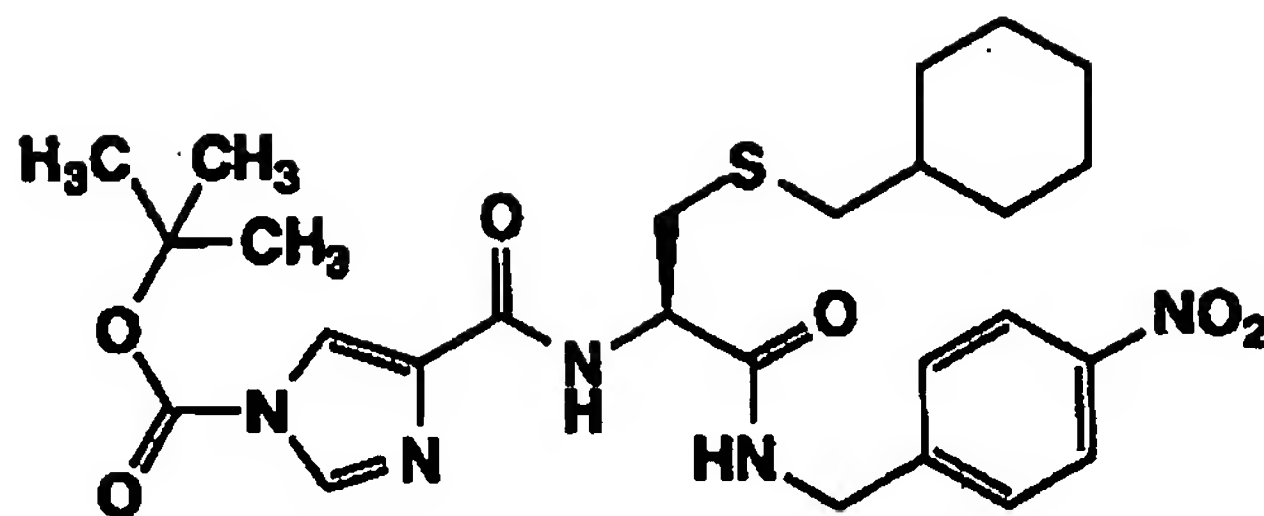
15

#### 実施例 6 (56)

(2R) - N - (4-ニトロベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (1-t-ブトキシカルボニルイミダゾール - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20



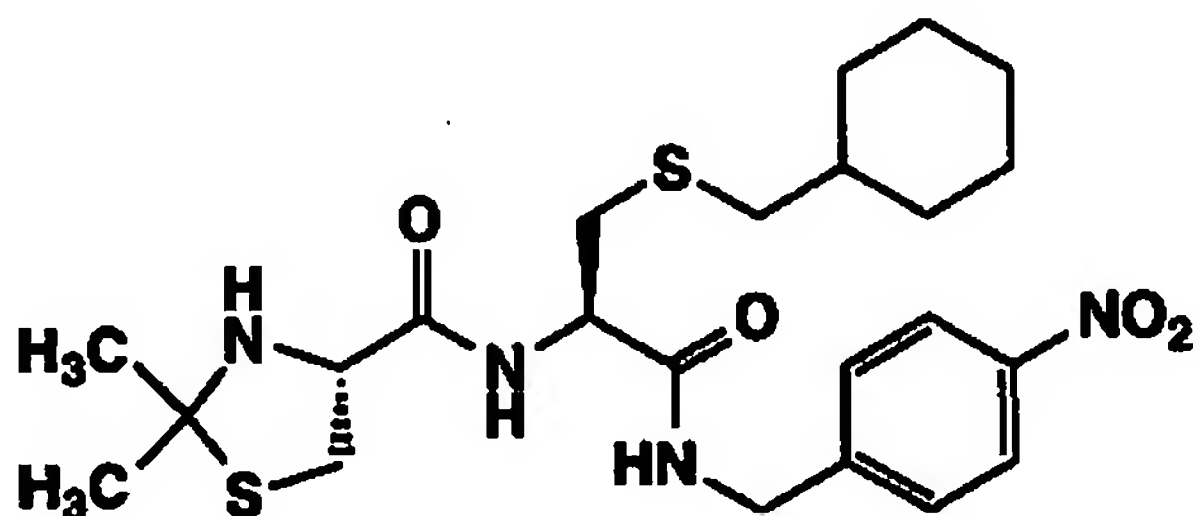


TLC: Rf 0.48 (塩化メチレン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.17 (2H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=1.4Hz), 7.98 (1H, d, J=1.4Hz), 7.85 (1H, d, J=7.4Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.10 (1H, t, J=6.2Hz), 4.78-4.68 (1H, m), 4.57 (2H, d, J=6.2Hz), 3.12 (1H, dd, J=5.8, 13.6Hz), 2.96 (1H, dd, J=7.0, 13.6Hz), 2.50 (2H, d, J=6.6Hz), 1.88-1.36 (15H, m), 1.30-0.90 (5H, m)。

#### 実施例6 (57)

- 10 (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-2,2-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.47 (酢酸エチル: ヘキサン=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.24-8.17 (2H, m), 7.81 (1H, bd, J=8Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.09 (1H, bt, J=6Hz), 4.68-4.45 (3H, m), 4.16 (1H, t, J=7Hz), 3.45 (1H, dd, J=11, 8Hz), 3.37 (1H, dd, J=11, 7Hz), 2.97 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.82 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.62-2.35 (1H, b), 2.49 (2H, d, J=7Hz), 1.88-0.78 (11H, m), 1.65 (3H, s), 1.57 (3H,

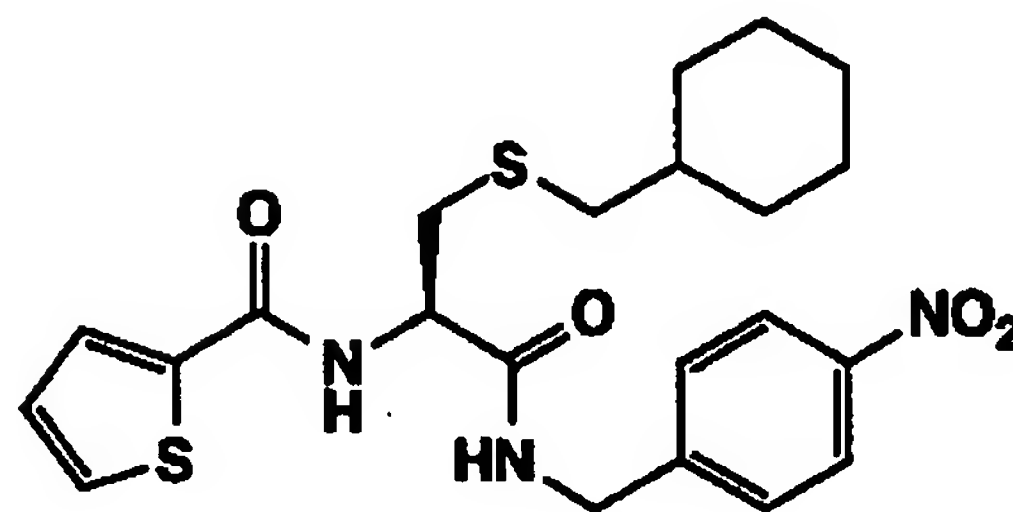
20



s)。

実施例 6 (58)

(2R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2  
 5 - (チオフェン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

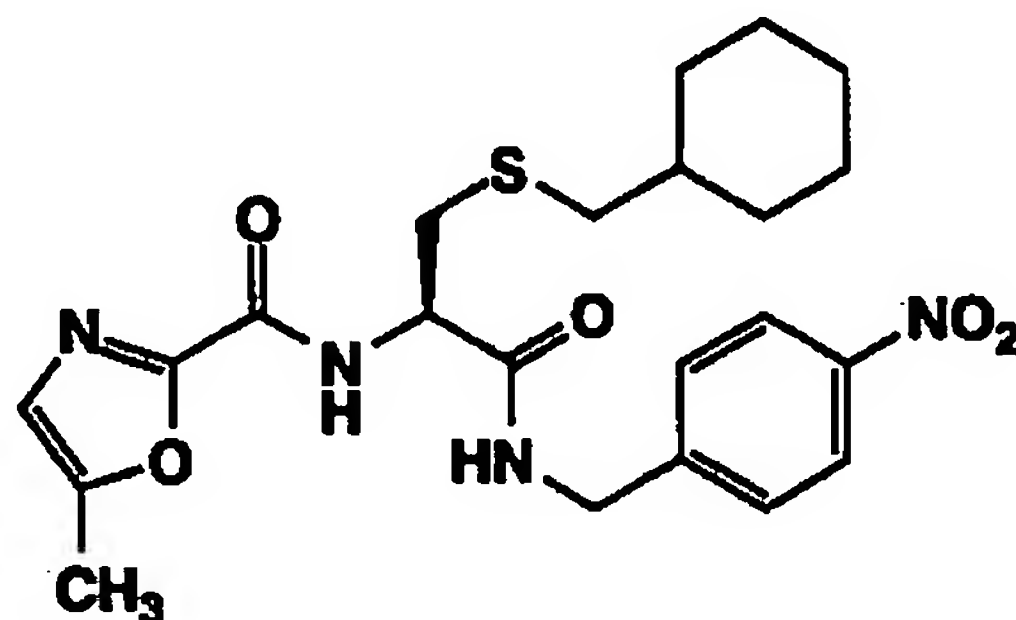


TLC: R<sub>f</sub> 0.20 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1);

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58-7.52 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31-7.25 (1H, br), 7.11 (1H, dd, J=3.6, 5.2Hz), 7.04, (1H, d, J=6.6Hz), 4.77-4.49 (3H, m), 3.13 (1H, dd, J=5.2, 14.0Hz), 2.87 (1H, dd, J=8.2, 14.0Hz), 2.54 (2H, d, J=7.0Hz), 1.88-1.37 (6H, m), 1.33-0.82 (5H, m)。

15 実施例 6 (59)

(2R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2  
 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



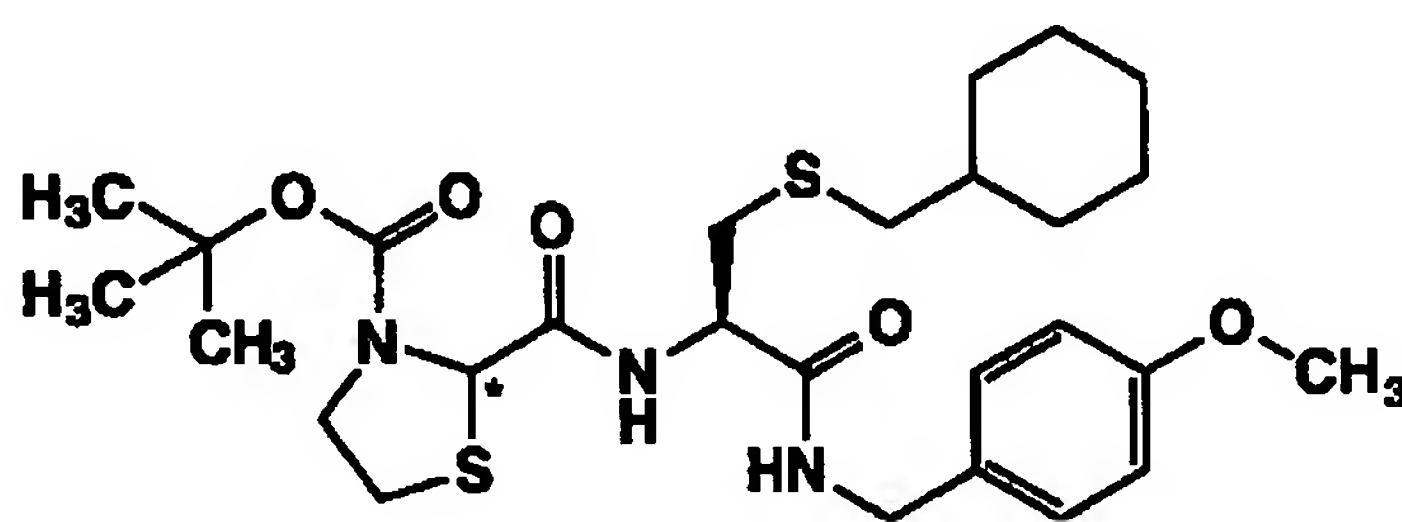


TLC: Rf 0.48 (塩化メチレン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.81 (1H, d, J=7.4Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.06 (1H, t, J=5.4Hz), 6.88 (1H, d, J=1.2Hz), 4.75-4.49 (3H, m), 3.09 (1H, dd, J=5.8, 13.8Hz), 2.90 (1H, dd, J=7.6, 13.8Hz), 2.59-2.46 (2H, m), 2.41 (3H, d, J=1.2Hz), 1.88-1.37 (6H, m), 1.34-0.81 (5H, m)。

#### 実施例 6 (60)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



15 (\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

$[\alpha]_D = -40.4$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>);

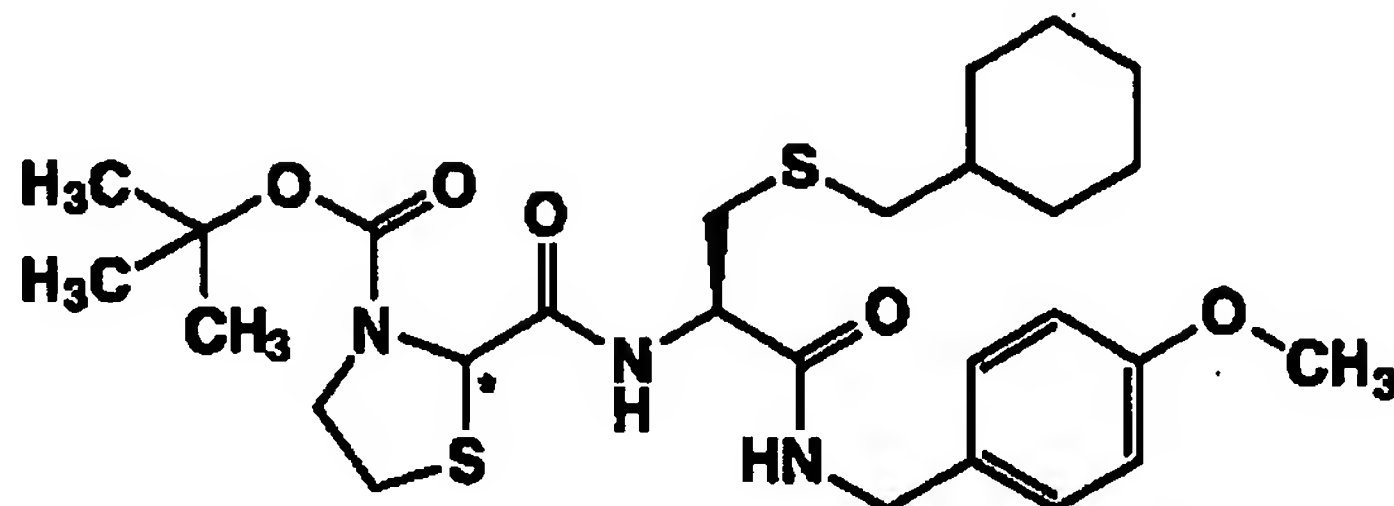
TLC: Rf 0.19 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.21 (2H, d, J=8.4Hz), 7.13-6.85 (2H, br), 6.84 (2H, d, J=8.4Hz), 5.24 (1H, s), 4.57-4.46 (1H, m), 4.37 (2H, d, J=5.6Hz), 3.90-3.80 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.22-3.03 (2H, m), 2.95 (1H, dt, J=5.2, 11.0Hz), 2.81 (1H, dd, J=7.0, 14.0Hz), 2.50-2.32 (2H, m), 1.85-1.56 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.30-0.77 (5H, m)。

#### 実施例 6 (61)



(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



5

(\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

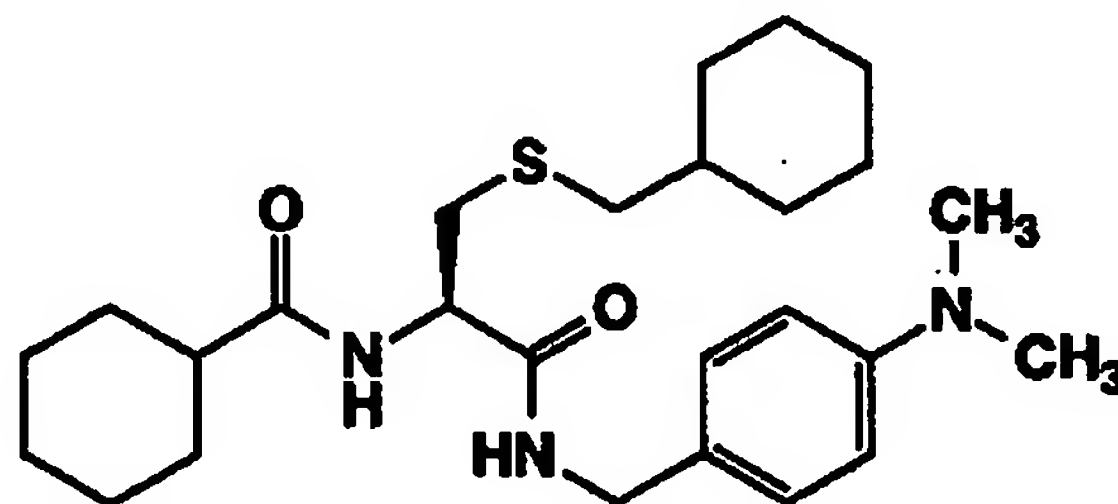
$[\alpha]_D = +22.0$  (c 0.11,  $\text{CHCl}_3$ );

TLC: Rf 0.19 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

- 10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.25 (1H, br), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90-6.78 (3H, m), 5.16 (1H, s), 4.61-4.20 (3H, m), 3.94-3.81 (2H, br), 3.79 (3H, s), 3.40-3.02 (2H, br), 2.96 (1H, dt,  $J=5.0, 11.0\text{Hz}$ ), 2.76 (1H, dd,  $J=7.0, 13.8\text{Hz}$ ), 2.50-2.31 (2H, m), 1.83-1.57 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.29-0.77 (5H, m)。

#### 15 実施例6 (62)

(2R)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド



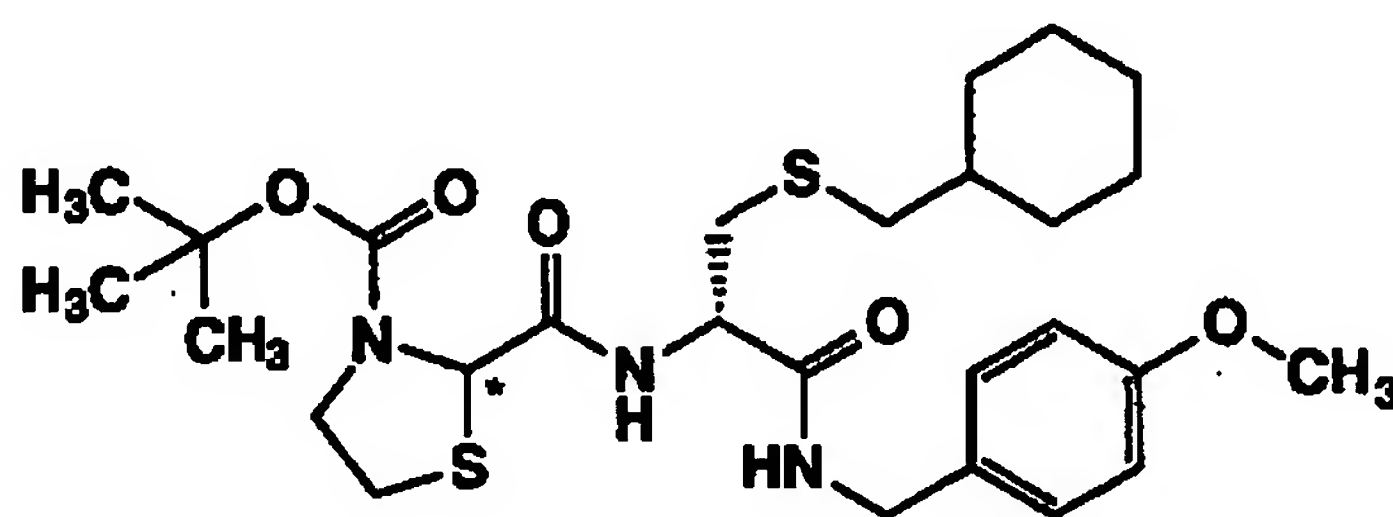


TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.17-7.13 (2H, m), 6.79-6.69 (3H, m), 6.51 (1H, d, J=6.6Hz),  
 4.50-4.44 (1H, m), 4.34 (2H, d, J=5.4Hz), 2.96-2.90 (7H, m), 2.74 (1H, dd, J=13.5,  
 5 8.1Hz), 2.49 (1H, dd, J=12.9, 6.9Hz), 2.44 (1H, dd, J=12.9, 6.6Hz), 2.18-2.08 (1H, m), 1.98-0.83 (21H, m)。

#### 実施例 6 (63)

(2S) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ -  
 10 2 - (3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミ  
 ノ) プロパンアミド



15 (\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +31.11 (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>) ;

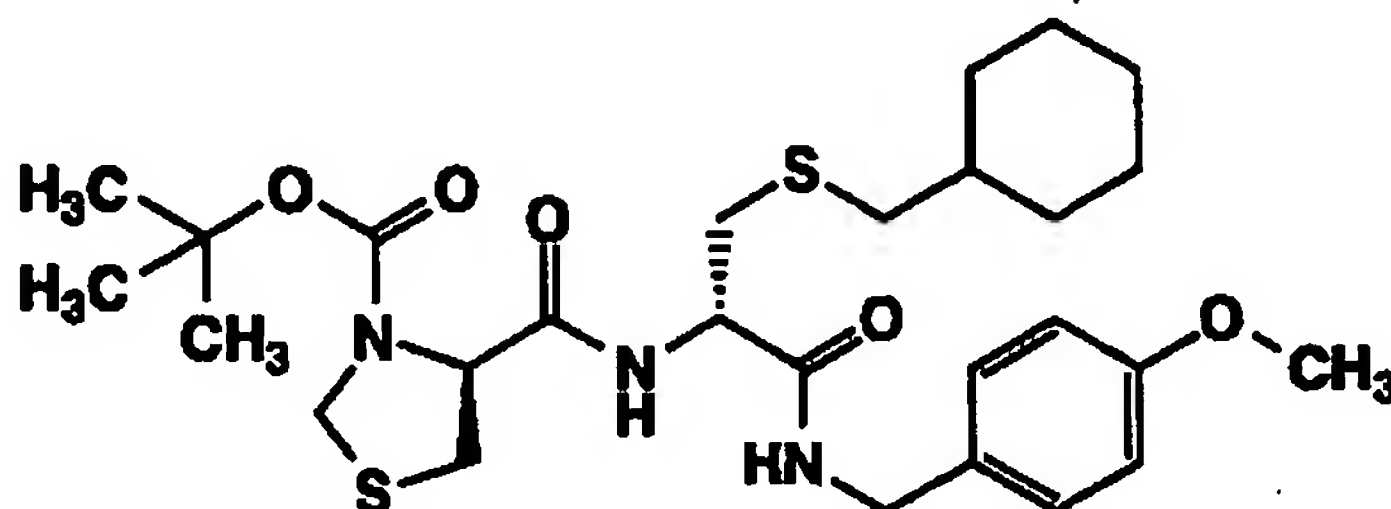
TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.21 (2H, d, J=8.7Hz), 7.10-6.73 (4H, m), 5.24 (1H, s), 4.57-  
 4.45 (1H, m), 4.38 (2H, d, J=5.4Hz), 3.88-3.73 (5H, m), 3.20-3.11 (2H, m), 2.99-  
 20 2.92 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J=13.8, 7.2Hz), 2.48-2.35 (2H, m), 1.83-1.58 (5H, m),  
 1.51-1.37 (10H, m), 1.28-1.05 (3H, m), 0.98-0.83 (2H, m)。

#### 実施例 6 (64)



(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボ  
ニルアミノ)プロパンアミド



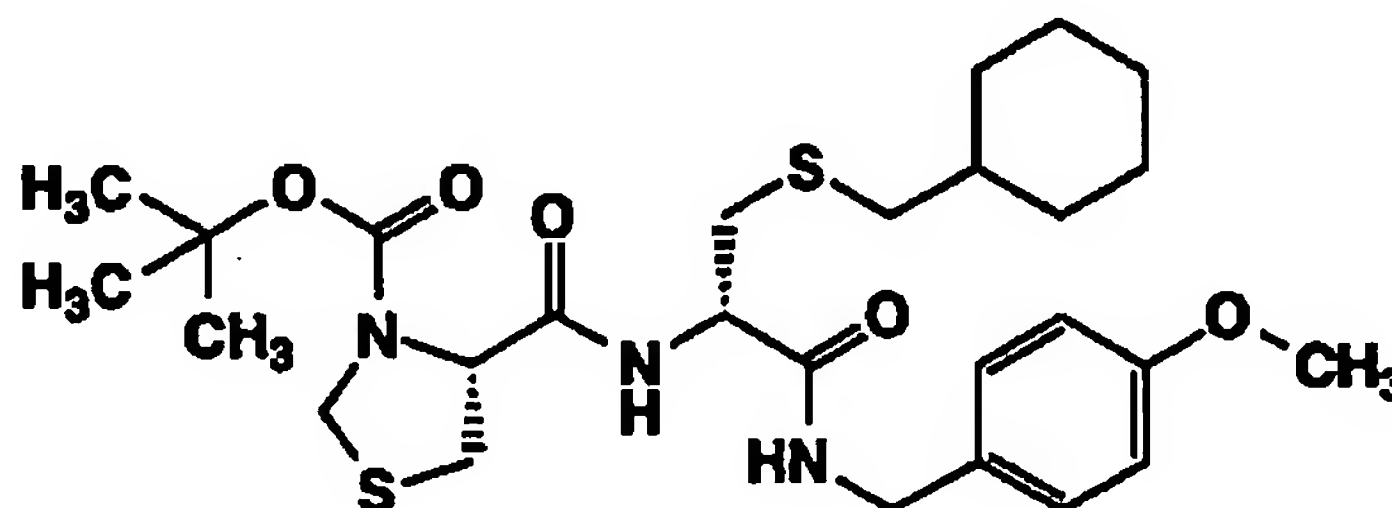
5

TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.88-6.81 (2H, m), 4.65-4.45 (4H, m), 4.35  
(1H, d, J=14.6Hz), 4.26 (1H, d, J=14.6Hz), 3.75 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J=12.2,  
10 7.4Hz), 3.11 (1H, dd, J=12.2, 4.8Hz), 2.98-2.72 (2H, m), 2.41 (2H, d, J=6.6Hz),  
1.88-0.80 (20H, m).

#### 実施例6 (65)

(2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
15 2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボ  
ニルアミノ)プロパンアミド



20 TLC: Rf 0.61 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);



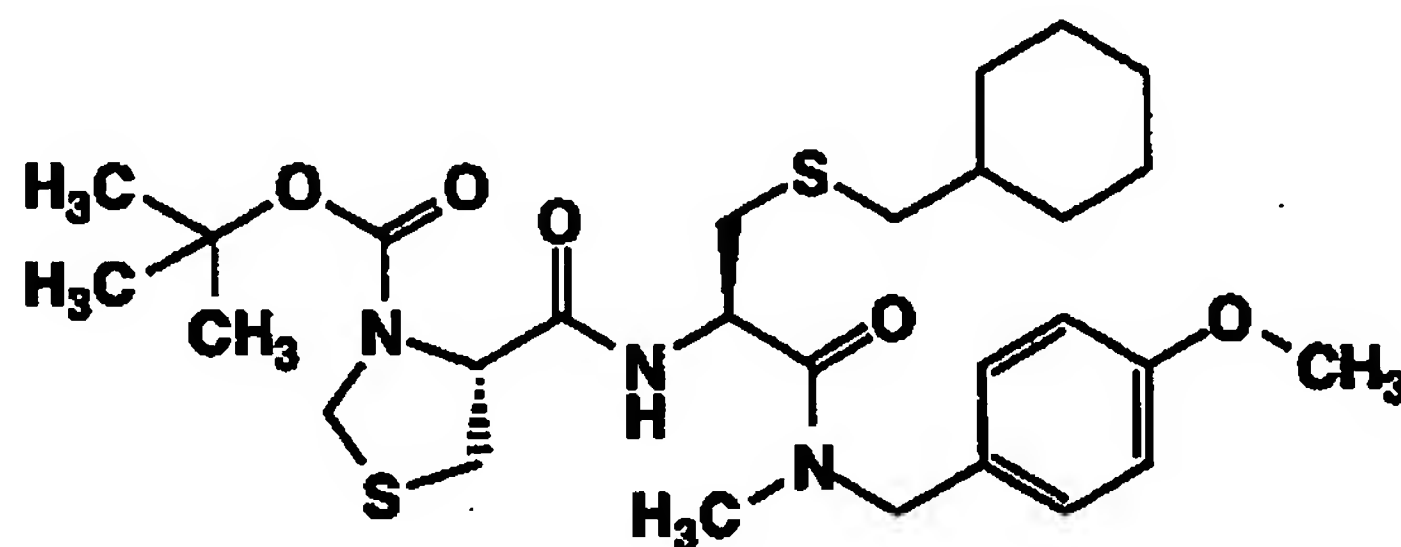
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.25-7.17 (2H, m), 6.88-6.81 (2H, m), 4.64-4.44 (4H, m), 4.32 (2H, br. s), 3.75 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J=12.2, 7.4Hz), 3.13 (1H, dd, J=12.2, 5.4Hz), 2.97 (1H, br. s), 2.76 (1H, dd, J=13.6, 8.4Hz), 2.40 (2H, d, J=7.0Hz), 1.88-0.80 (20H, m)。

5

#### 実施例 6 (6 6)

(2 R) -N-メチル-N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシル  
メチルチオ-2-( (4 R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-  
-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

10



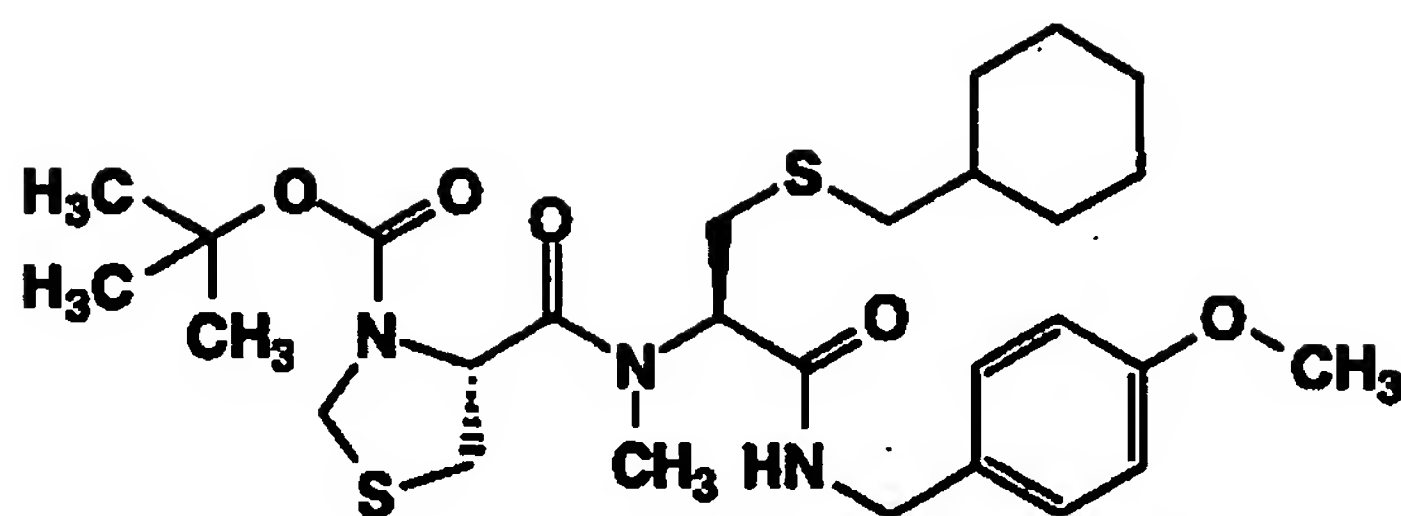
TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.24-7.02 (3H, m), 6.90-6.83 (2H, m), 5.16-5.06 (1H, m), 4.90-4.38 (5H, m), 3.80-3.79 (3H, m), 3.39-3.16 (2H, m), 3.03-2.69 (5H, m), 2.44-2.23 (2H, m), 1.85-0.76 (20H, m)。

#### 実施例 6 (6 7)

(2 R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-( (4 R) -N'-メチル-N'-(3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-  
-イルカルボニル) アミノ) プロパンアミド



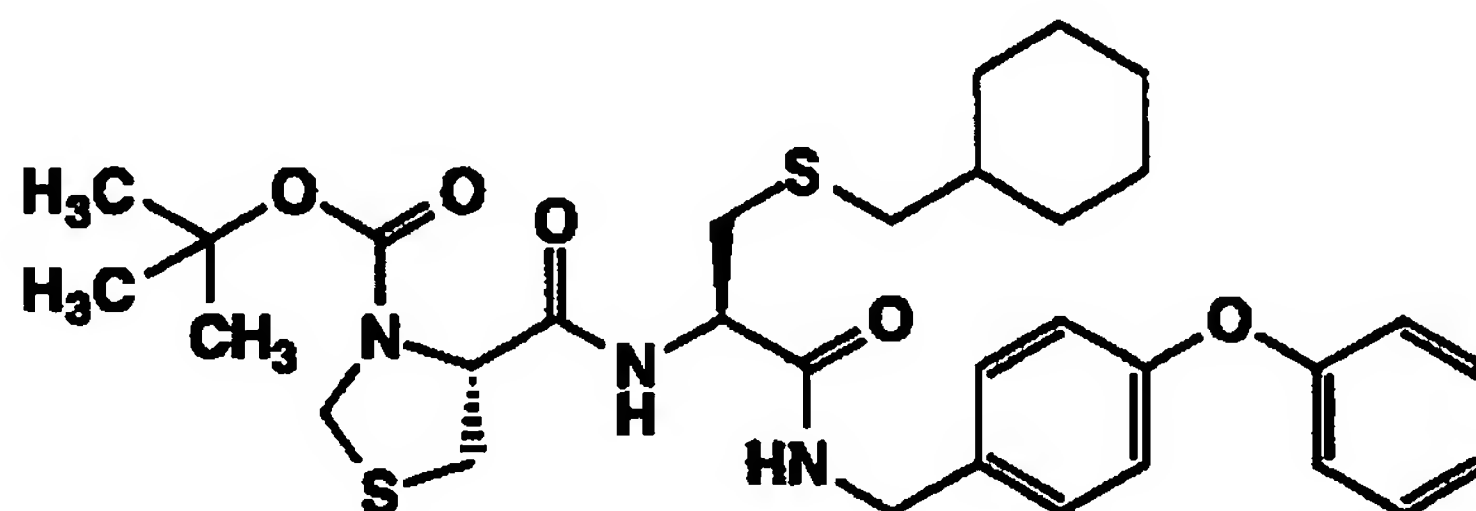


TLC: Rf 0.37 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.23-7.17 (2H, m), 6.86-6.82 (2H, m), 5.18-5.00 (2H, m),  
 5 4.70-4.66 (1H, m), 4.49-4.18 (3H, m), 3.76 and 3.75 (3H, s), 3.54-2.68 (7H, m),  
 2.47-2.43 (2H, m), 1.90-1.60 (5H, m), 1.50-1.05 (4H, m), 1.44 and 1.33 (9H, m),  
 1.05-0.87 (2H, m)。

#### 実施例 6 (68)

- 10 (2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
 - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカル  
 ボニルアミノ ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.58 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36-7.23 (5H, m), 7.15-7.07 (2H, m), 7.01-6.91 (4H, m), 4.65-  
 4.32 (6H, m), 3.33-3.13 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J=14.1, 6.3Hz), 2.45-2.30 (2H, m),  
 1.83-0.78 (20H, m)。

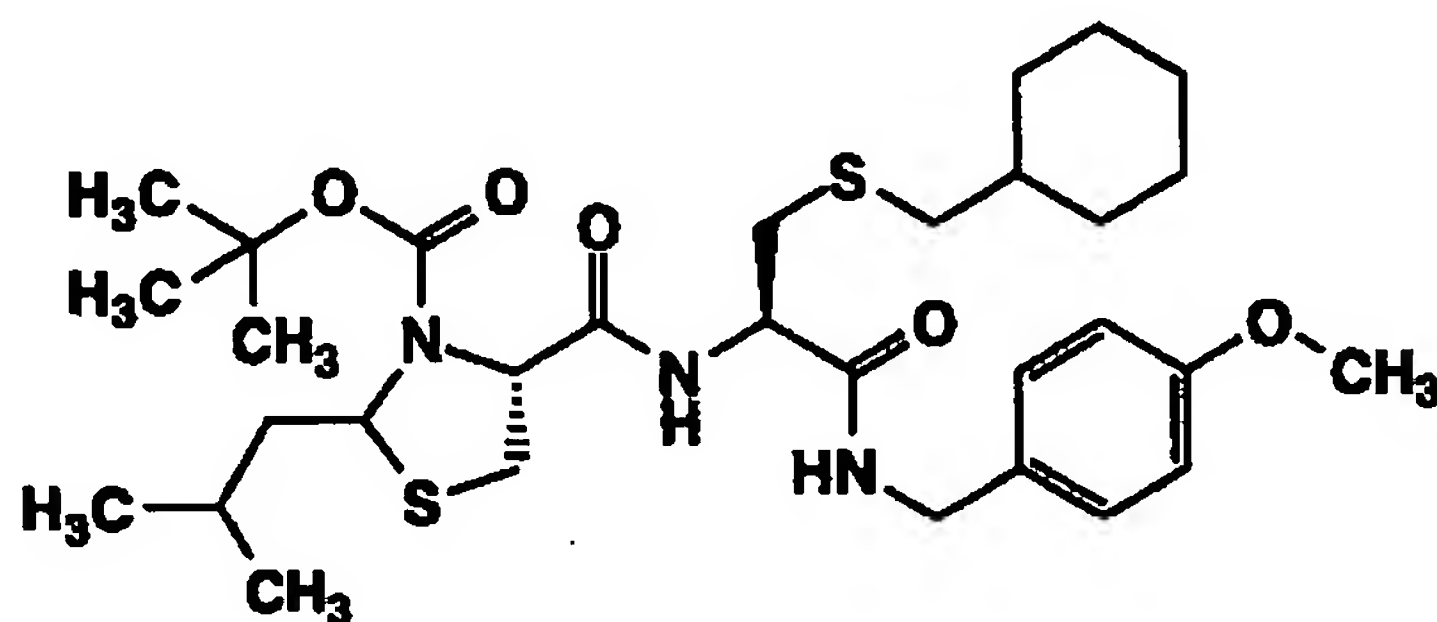
20



実施例 6 (69)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS,4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-メチルプロピル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

5



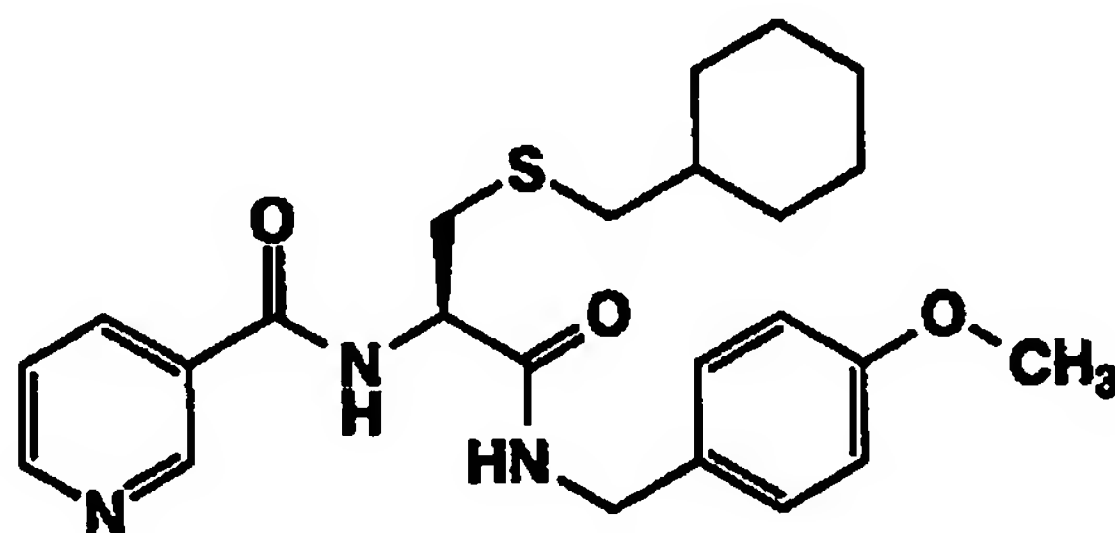
TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.19 (3H, m), 7.14 (1H, d, J=8Hz), 6.86-6.80 (2H, m),

10 5.20-5.07 (1H, m), 4.64 (1H, t, J=7Hz), 4.63-4.52 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=15, 6Hz),  
4.32 (1H, dd, J=15, 6Hz), 3.78 (3H, s), 3.36-3.15 (3H, m), 2.78 (1H, dd, J=14, 6Hz),  
2.46-2.24 (2H, m), 1.91-1.53 (8H, m), 1.50-1.30 (10H, m), 1.30-1.03 (3H, m), 1.00-  
0.78 (8H, m)。

15 実施例 6 (70)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(ピリジン-3-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



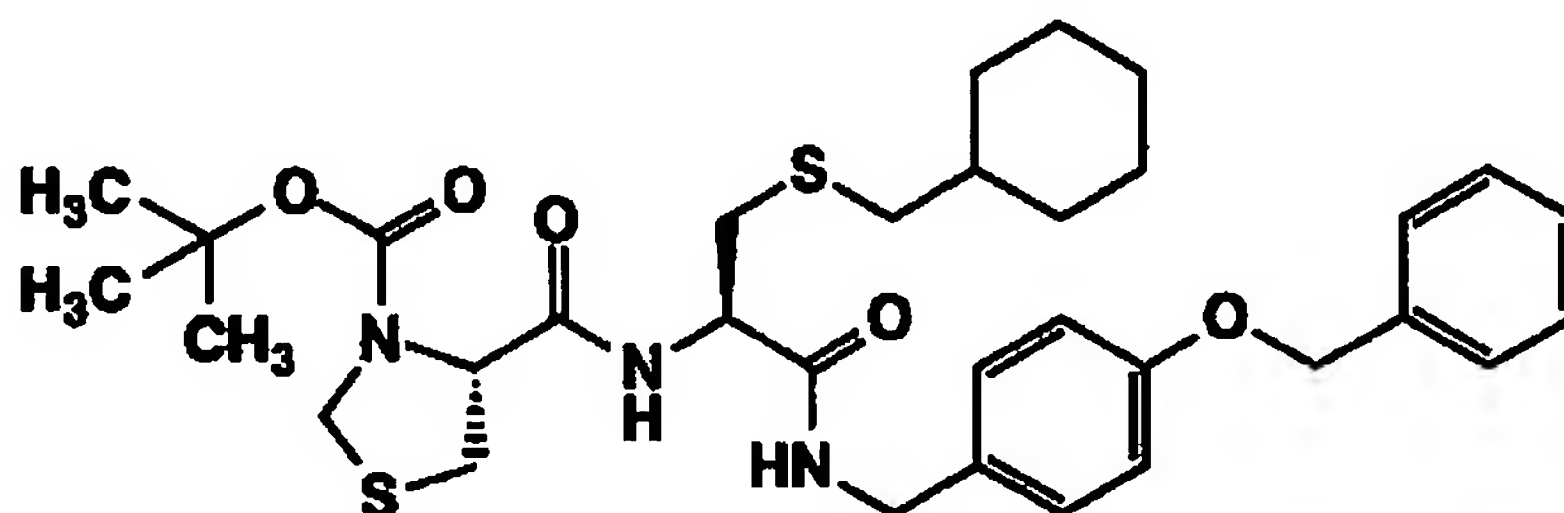


TLC: Rf 0.19 (酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9.04 (1H, dd, J=3, 1Hz), 8.75 (1H, dd, J=5, 2Hz), 8.10 (1H, ddd, J=8, 3, 2Hz), 7.39 (1H, ddd, J=8, 5, 1Hz), 7.43-7.36 (1H, m), 7.26-7.19 (2H, m), 6.97-6.90 (1H, m), 6.90-6.83 (2H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=15, 6Hz), 4.42 (1H, dd, J=15, 6Hz), 3.79 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.84 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.54 (1H, dd, J=12, 7Hz), 2.52 (2H, dd, J=12, 7Hz), 1.86-1.59 (5H, m), 1.56-1.39 (1H, m), 1.30-1.03 (3H, m), 1.00-0.85 (2H, m)。

#### 10 実施例 6 (7.1)

(2R) - N - (4-ベンジルオキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.44-7.18 (8H, m), 7.13 (1H, d, J=7.8Hz), 6.93-6.88 (2H, m), 5.04 (2H, s), 4.65-4.21 (6H, m), 3.32-3.12 (3H, m), 2.78 (1H, dd, J=13.8, 6.3Hz), 2.44-2.30 (2H, m), 1.80-0.78 (20H, m)。

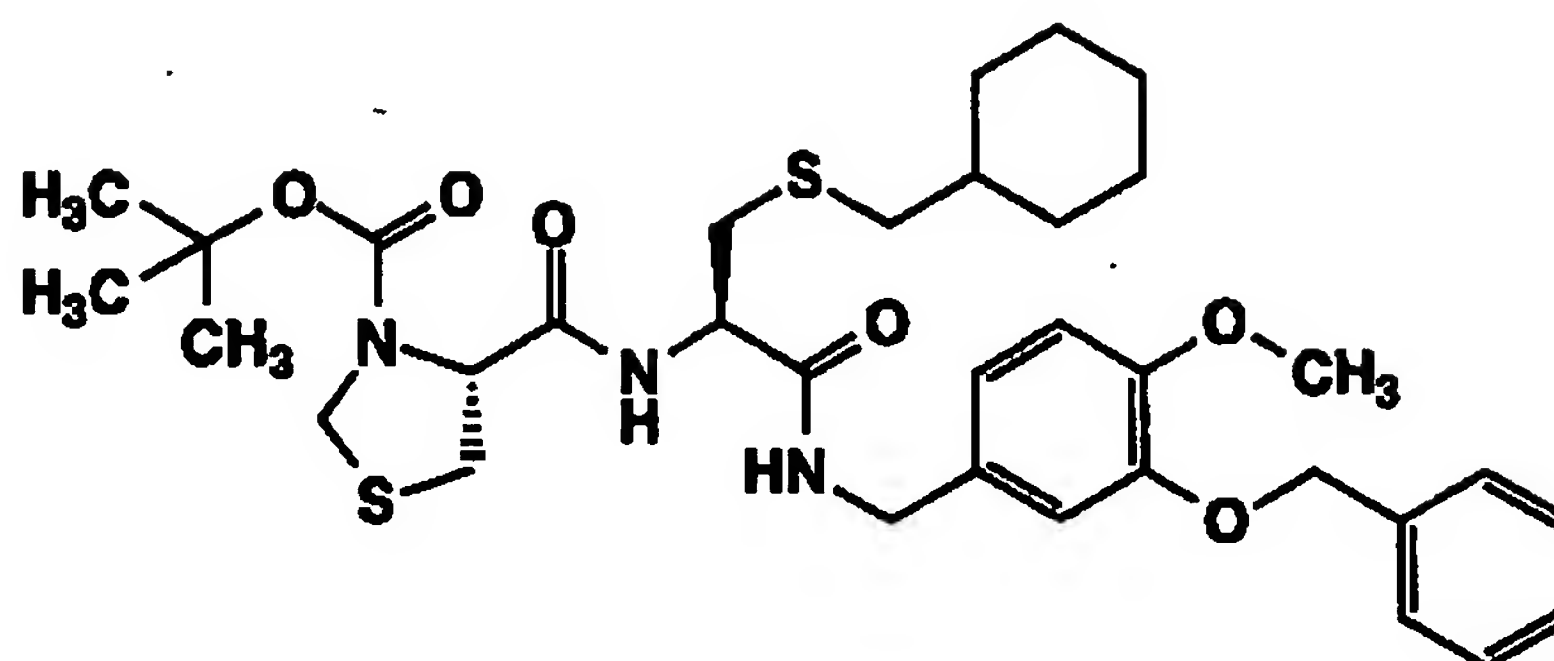
20

#### 実施例 6 (7.2)

(2R) - N - (3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



ジーン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



5 TLC: Rf 0.46 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

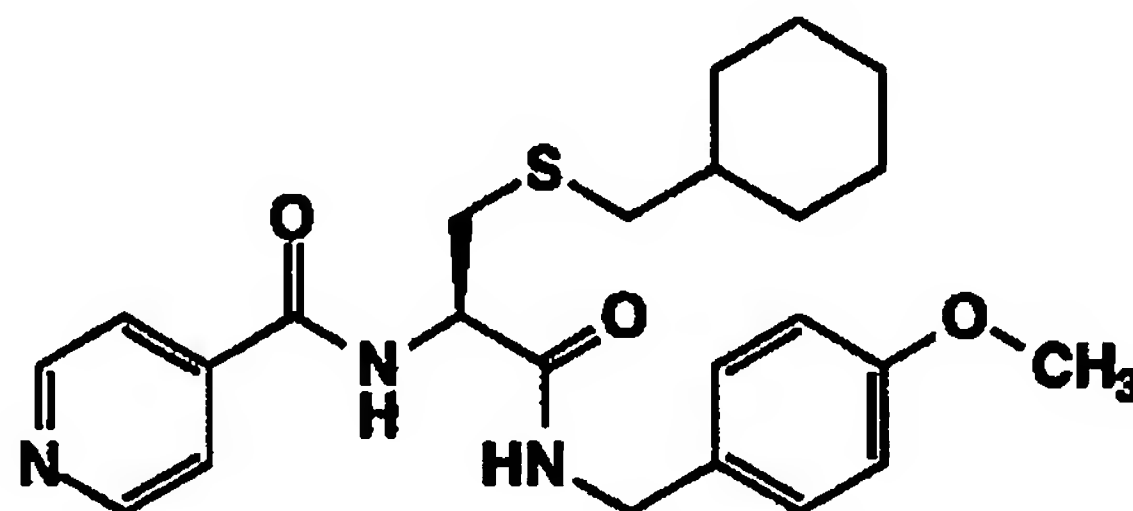
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.47-7.25 (5H, m), 7.00 (1H, d, J=1.4Hz), 6.92-6.83 (2H, m),  
5.09 (2H, s), 4.63-4.42 (4H, m), 4.35 (1H, d, J=14.8Hz), 4.24 (1H, d, J=14.8Hz),  
3.81 (3H, s), 3.41-3.30 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J=5.0, 12.2Hz), 3.00-2.71 (2H, br),  
2.40 (2H, d, J=7.0Hz), 1.89-1.59 (5H, m), 1.54-1.31 (10H, m), 1.29-1.08 (3H, m),

10 1.04-0.76 (2H, m)。

#### 実施例 6 (73)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-(ピリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

15



TLC: Rf 0.23 (酢酸エチル: 塩化メチレン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.79-8.72 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=6Hz),



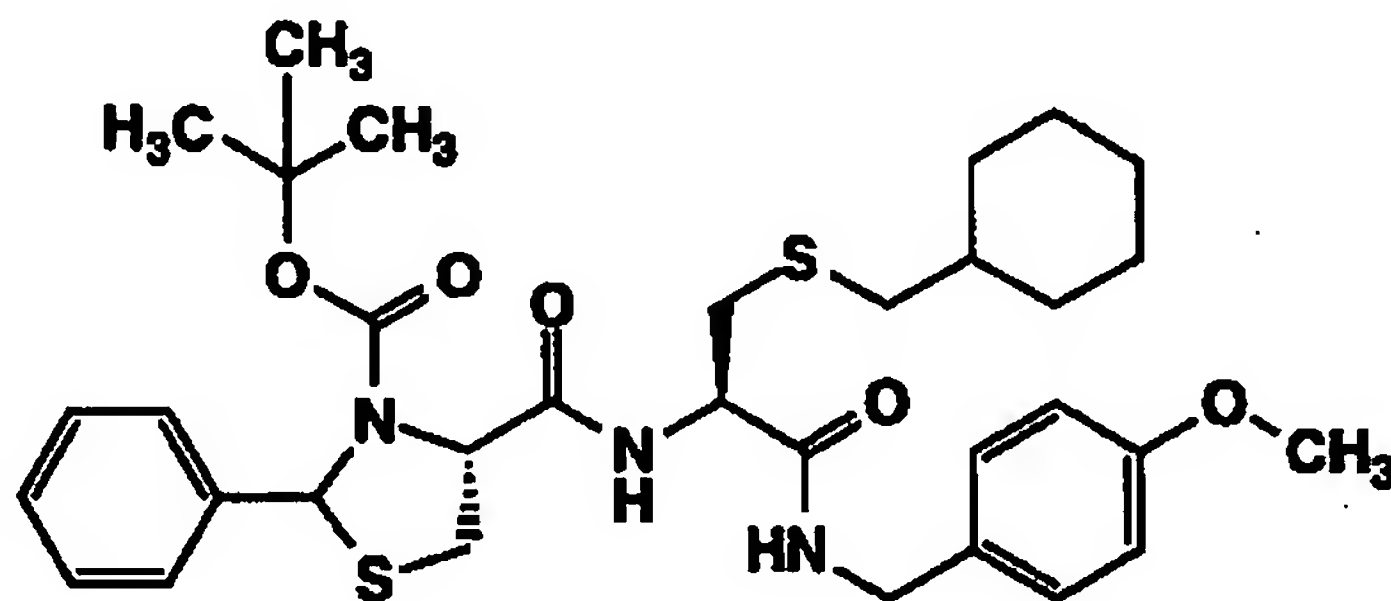
7.26-7.19 (2H, m), 6.96-6.84 (3H, m), 4.69-4.61 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=15, 6Hz), 4.42 (1H, dd, J=15, 6Hz), 3.80 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.82 (1H, dd, J=14, 9Hz), 2.54 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.53 (2H, dd, J=14, 7Hz), 1.86-1.75 (2H, m), 1.75-1.59 (3H, m), 1.55-1.39 (1H, m), 1.30-1.03 (3H, m), 1.03-0.85 (2H, m)。

5

#### 実施例 6 (74)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS, 4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

10



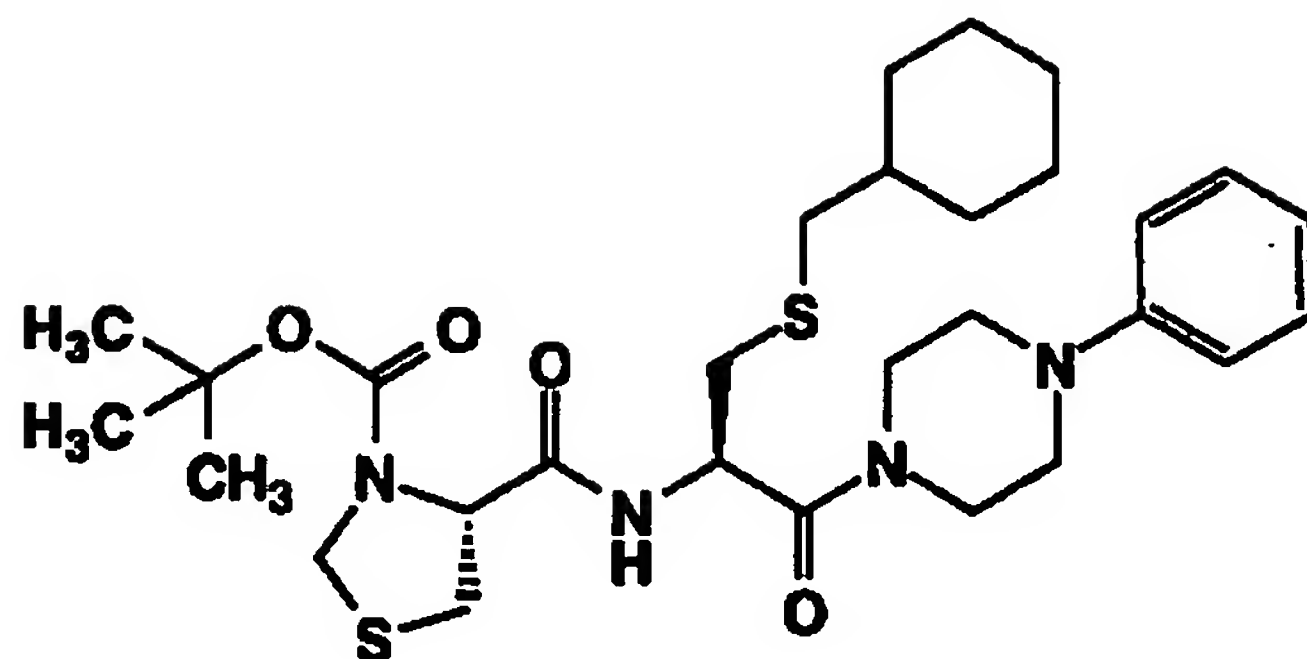
TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53-7.20 (m, 9H), 6.85-6.79 (m, 2H), 5.99 (bs, 1H), 4.80 (dd, J = 8, 5Hz, 1H), 4.72-4.60 (b, 1H), 4.44 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 4.31 (dd, J=15, 6Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 12, 5Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 12, 8Hz, 1H), 3.25-3.10 (b, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.38 (dd, J=12, 6Hz, 1H), 2.29 (dd, J=12, 8Hz, 1H), 1.78-1.56 (m, 5H), 1.47-1.00 (m, 13H), 0.94-0.74 (m, 2H)。

#### 20 実施例 6 (75)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド





TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

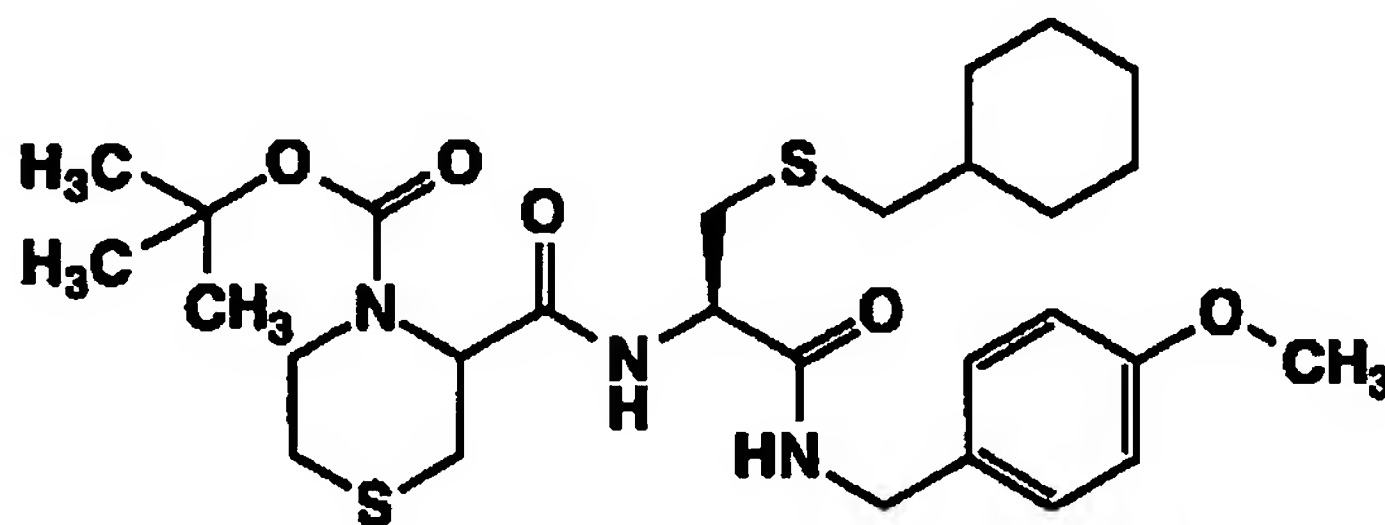
- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.26 (m, 2H), 7.20-7.05 (br. s, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.80-4.58 (m, 2H), 4.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.88-3.66 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz 1H), 3.25-3.16 (m, 5H), 2.91 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.86-1.59 (m, 5H), 1.54-1.34 (m, 10H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H)。

10

#### 実施例 6 (76)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (3RS) - 4-tert-ブトキシカルボニルチオモルホリン - 3-イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド

15



TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

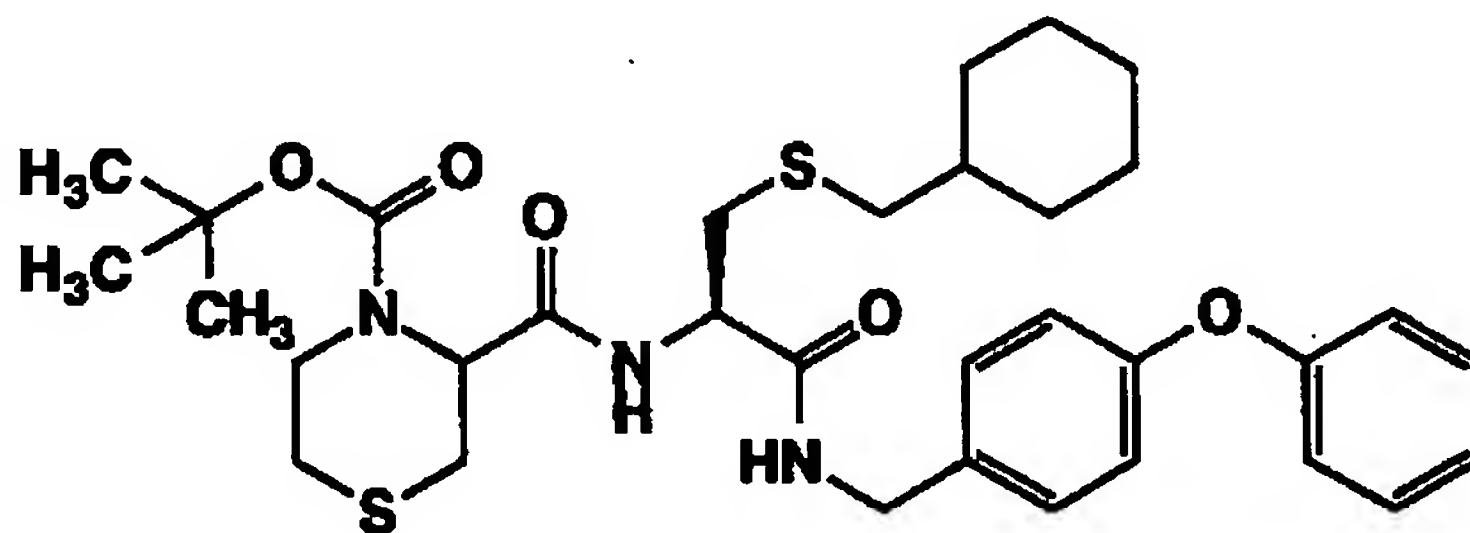
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.26-7.18 (m, 2H), 7.06-6.82 (m, 4H), 5.00 (bs, 1H), 4.63-4.52



(m, 1H), 4.50-4.10 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.30-3.05 (m, 3H), 2.89-2.57 (m, 3H), 2.53-2.28 (m, 3H), 1.85-1.56 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.30-1.03 (m, 3H), 1.00-0.81 (m, 2H)。

#### 5 実施例 6 (77)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((3RS)-4-tert-ブトキシカルボニルチオモルホリン-3-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.29 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 6H), 5.06-4.93 (m, 1H), 4.65-4.10 (m, 4H), 3.35-3.00 (m, 3H), 2.91-2.57 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 1.84-1.56 (m, 5H), 1.56-1.35 (m, 10H), 1.30-1.03 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

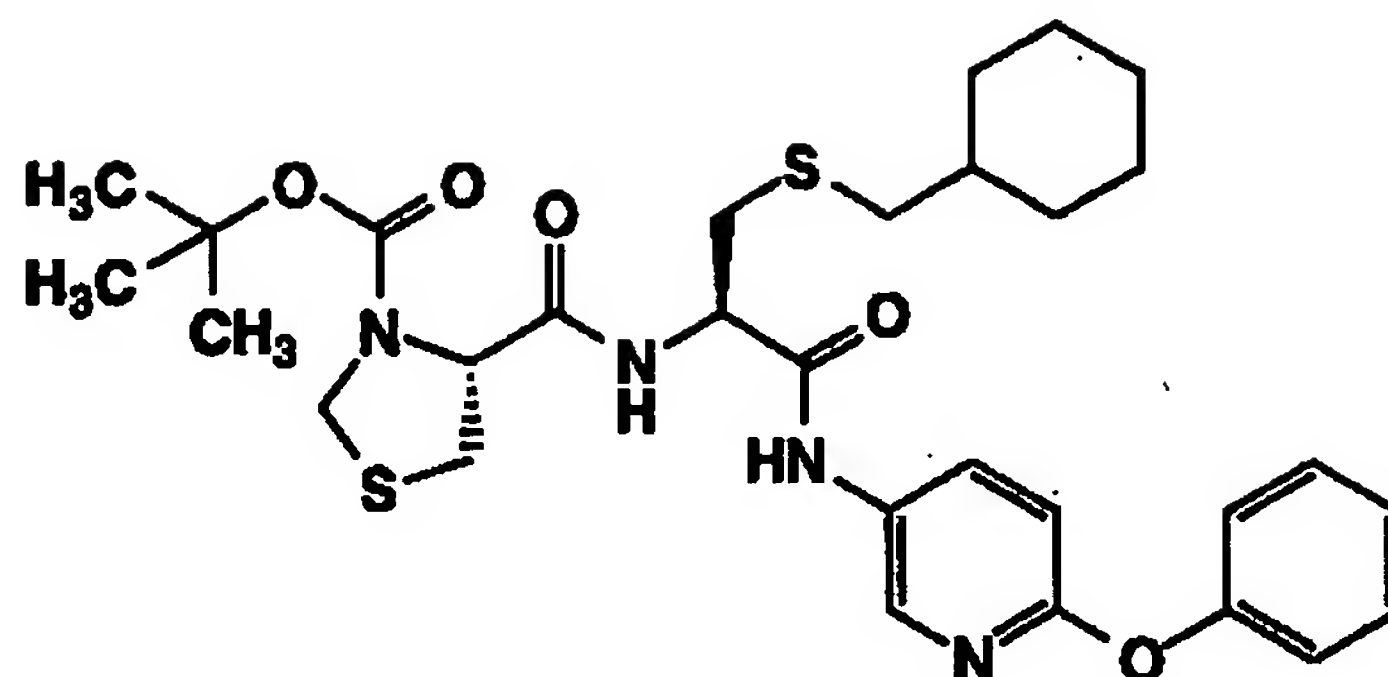
15

#### 実施例 6 (78)

(2R)-N-(2-フェノキシピリジン-5-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

20



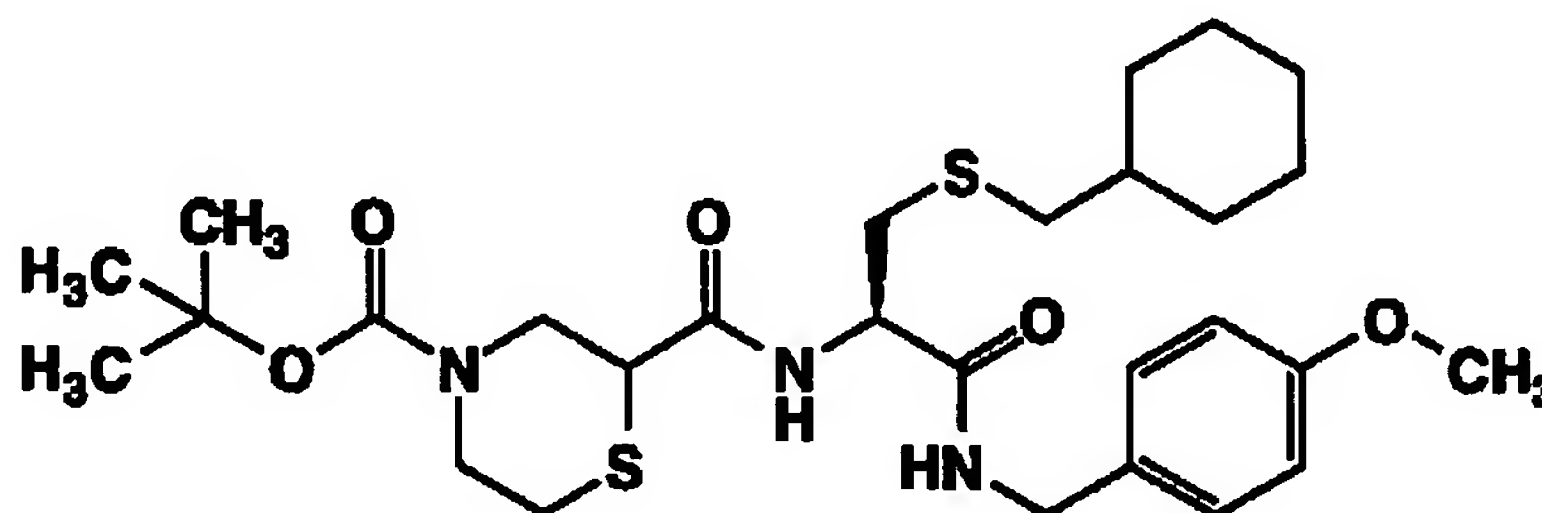


TLC: Rf 0.57 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.93 (br. s, 1H), 8.49 (br. s, 1H), 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H),  
 5 7.42-7.35 (m, 2H), 7.24-7.08 (m, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H),  
 4.66 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H),  
 3.41-3.27 (m, 3H), 2.84 (dd, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 1.82-1.58 (m,  
 5H), 1.54-1.35 (m, 10H), 1.28-1.02 (m, 3H), 0.96-0.78 (m, 2H)。

#### 10 実施例 6 (79)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 2 - ( (2RS) - 4 - t - ブトキシカルボニルチオモルホリン - 2 - イルカ  
 ルボニルアミノ ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.27 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

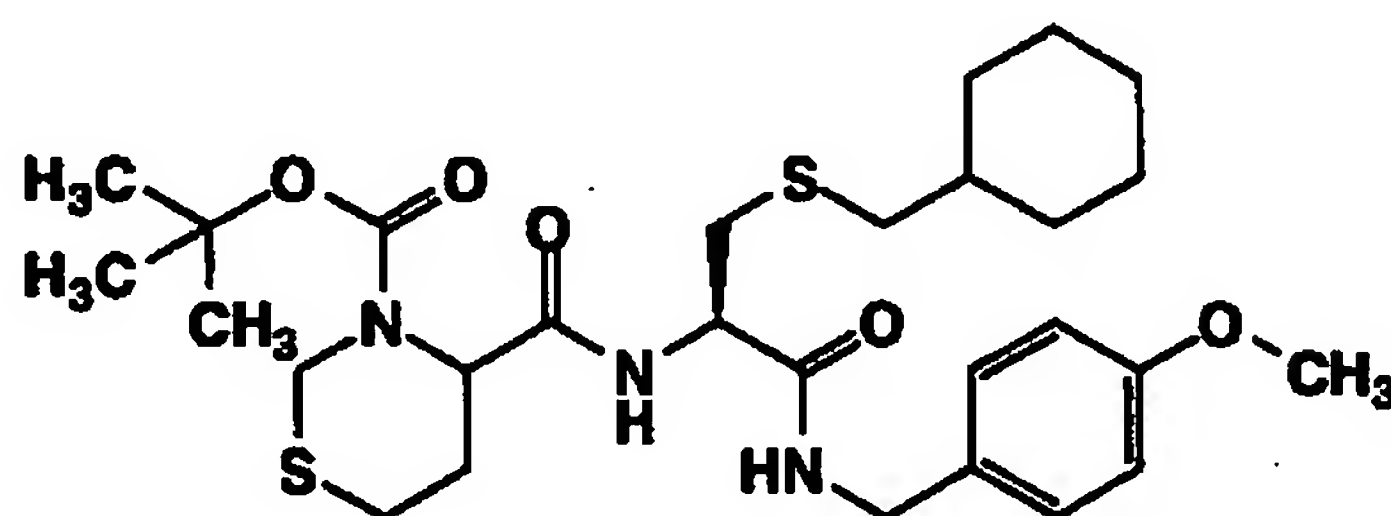
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.65-7.30 (b, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.77-  
 6.67 (b, 1H), 4.51-4.04 (m, 4H), 3.92-3.46 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.40-3.29 (m, 1H),



3.03-2.92 (m, 1H), 2.90-2.67 (m, 2H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 1.94-1.55 (m, 5H), 1.53-1.33 (m, 10H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

#### 実施例 6 (80)

- 5 (2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4RS) - 3-tert-ブトキシカルボニル - 1, 3-ペルヒドロチアジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3);

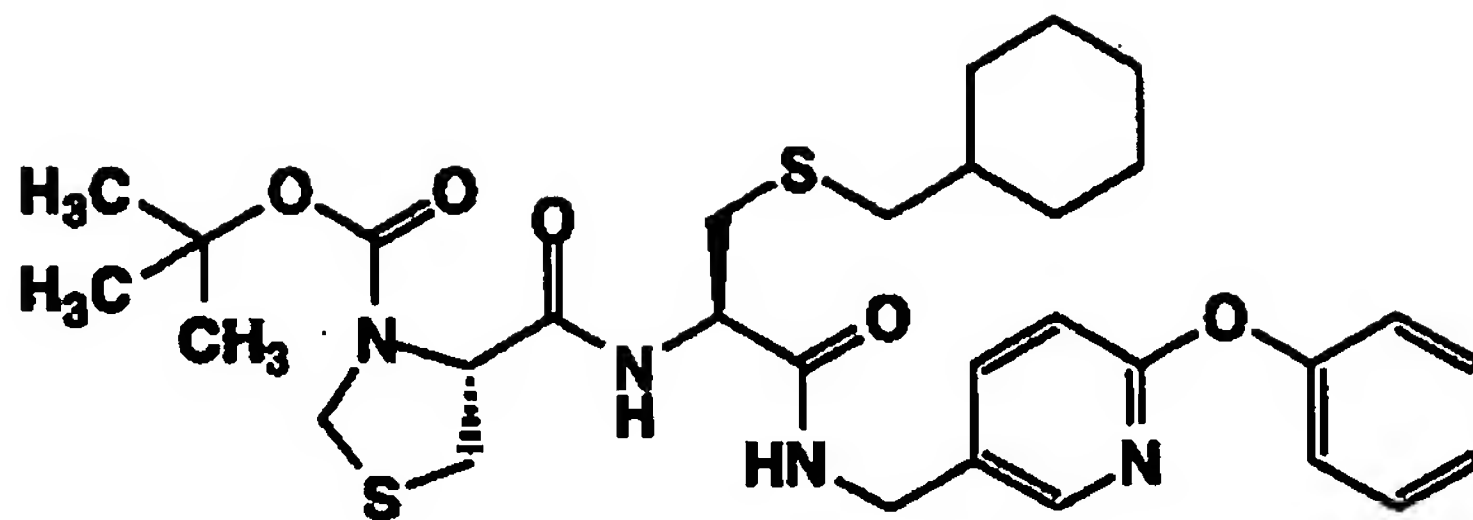
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24-7.17 (m, 2H), 7.04-6.93 and 6.79-6.68 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 4.86-4.20 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.04-2.70 (m, 3H), 2.66-2.37 (m, 4H), 2.07-1.85 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.53-1.33 (m, 10H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

15

#### 実施例 6 (81)

- (2R) - N - (2-フェノキシピリジン-5-イルメチル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド
- 20



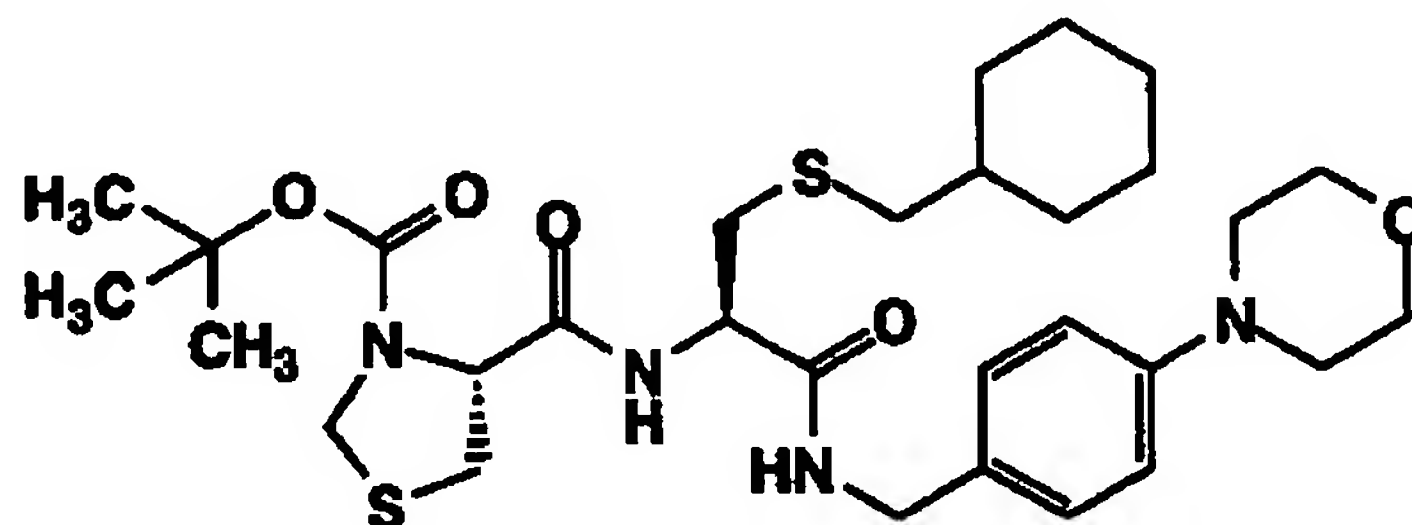


TLC: Rf 0.56 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.31 (m, 6H), 3.35-3.20 (m, 3H), 2.78 (dd, J = 13.8, 6.0, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 10H), 1.32-1.08 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 2H)。

#### 実施例 6 (82)

- 10 (2R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イル) ベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (dd, J = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.58 (br. s, 2H), 4.44 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.31 (dd, J = 12.3, 3.9, 1H), 3.26 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 3.20 (br. s, 1H), 3.19-3.11 (m, 4H), 2.78 (dd, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.44-

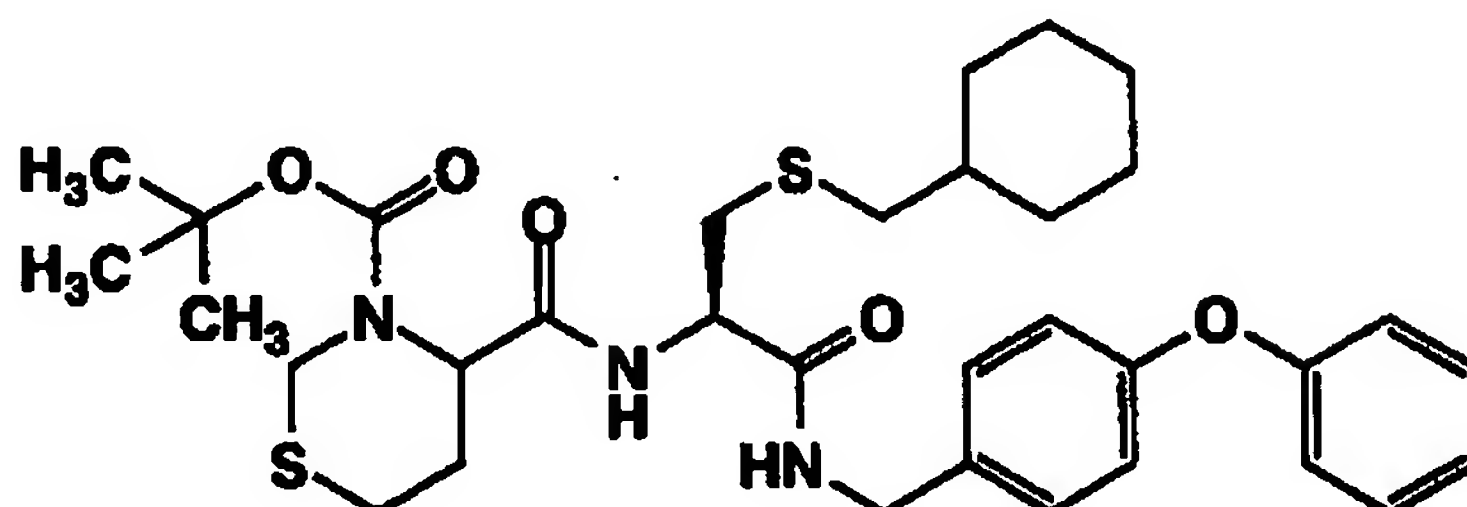
20



2.28 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.5-1.34 (m, 10H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.96-0.80 (m, 2H)。

### 実施例 6 (83)

- 5 (2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - ( (4RS) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 1, 3 - ペルヒドロチア  
ジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.33 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2 ;

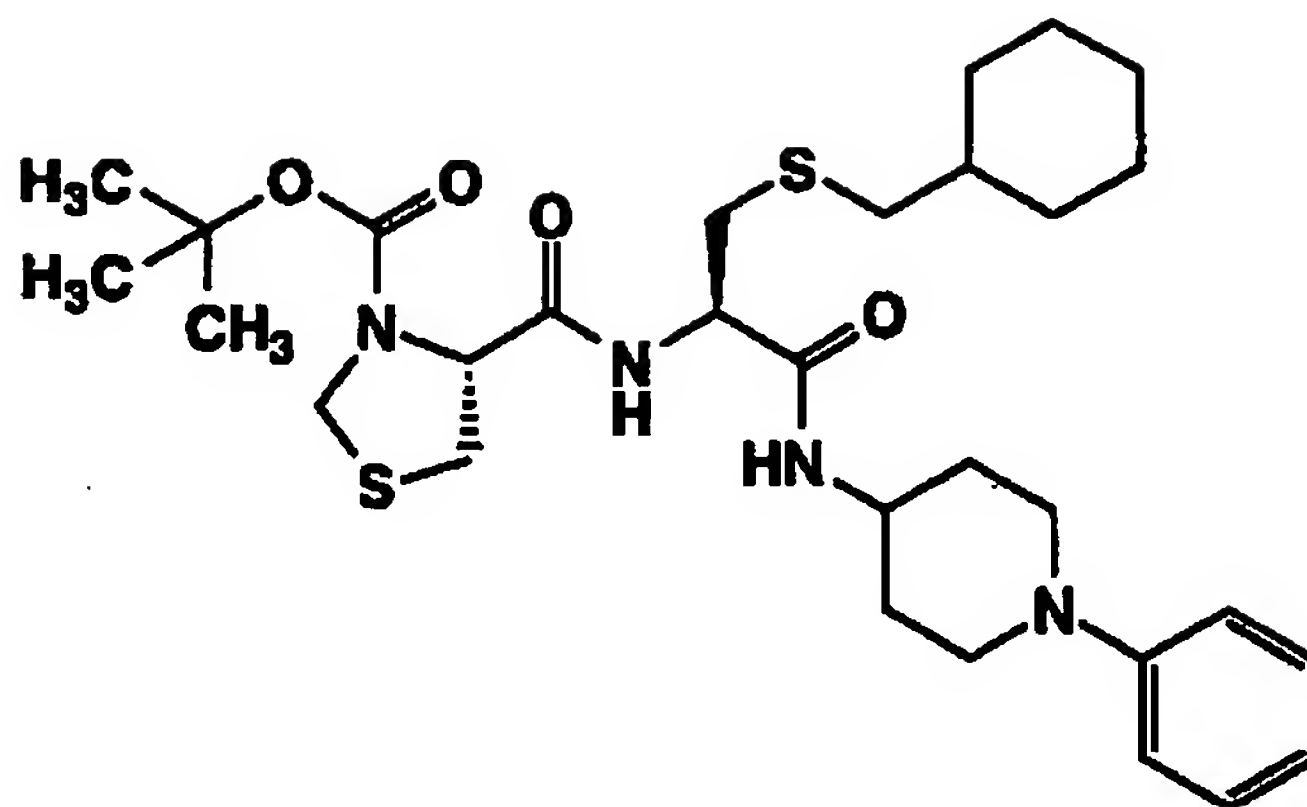
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.37-7.25 (m, 4H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 4H),  
4.94-4.30 (m, 6H), 3.08-2.87 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.68-2.50 (m, 1H), 2.50-  
2.30 (m, 3H), 2.08-1.76 (m, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.60-1.35 (m, 10H), 1.35-1.07

15 (m, 3H), 1.03-0.85 (m, 2H)。

### 実施例 6 (84)

- (2R) - N - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
メチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4  
20 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



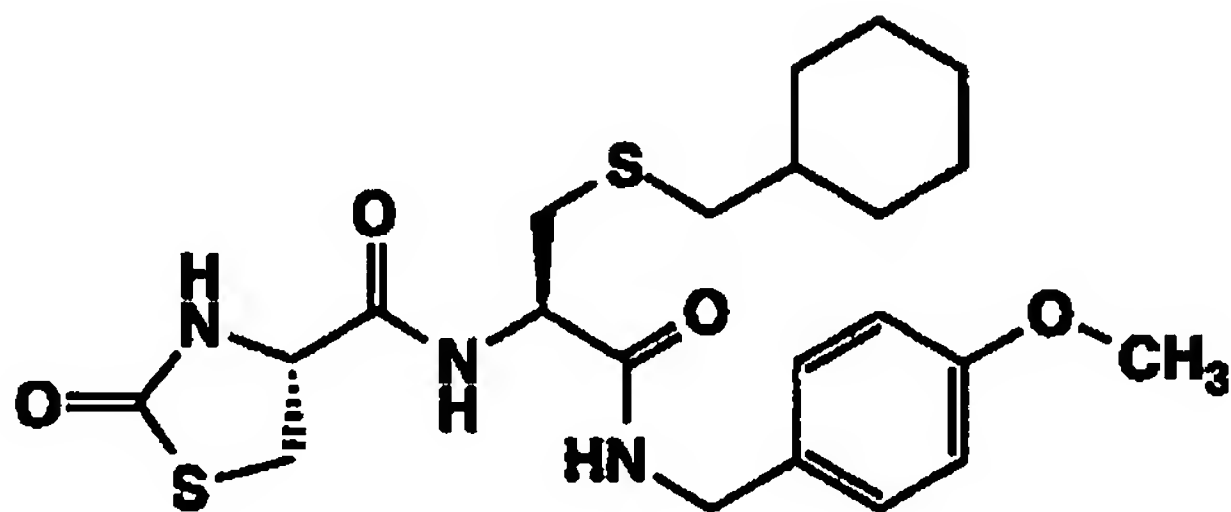


TLC: Rf 0.46 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.24-7.18 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.68-3.57 (br, 2H), 3.43-3.32 (br, 1H), 3.16 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 2.94-2.77 (m, 4H), 2.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.00-1.79 (br, 4H), 1.78-1.59 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 10H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.01-0.89 (m, 2H)。

#### 10 実施例 6 (85)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 2-オキソチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル: ヘキサン=2:1);



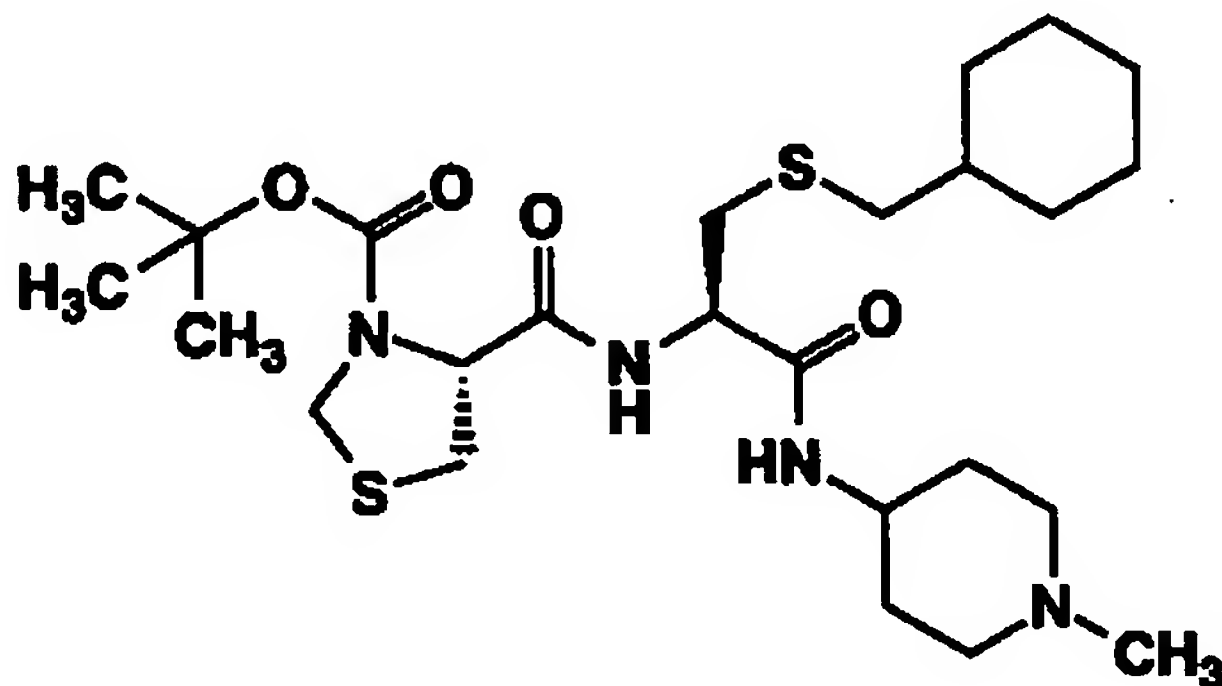
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.72-7.58 (1H, m), 7.30-7.11 (3H, m), 7.11-6.96 (1H, m), 6.89-6.79 (2H, m), 4.59 (1H, q, J=7Hz), 4.45-4.18 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.69 (1H, dd, J=11, 8Hz), 3.57 (1H, dd, J=11, 5Hz), 2.86 (2H, d, J=7Hz), 2.43 (2H, d, J=7Hz), 1.86-0.75 (11H, m)。

5

#### 実施例 6 (86)

(2R)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

10



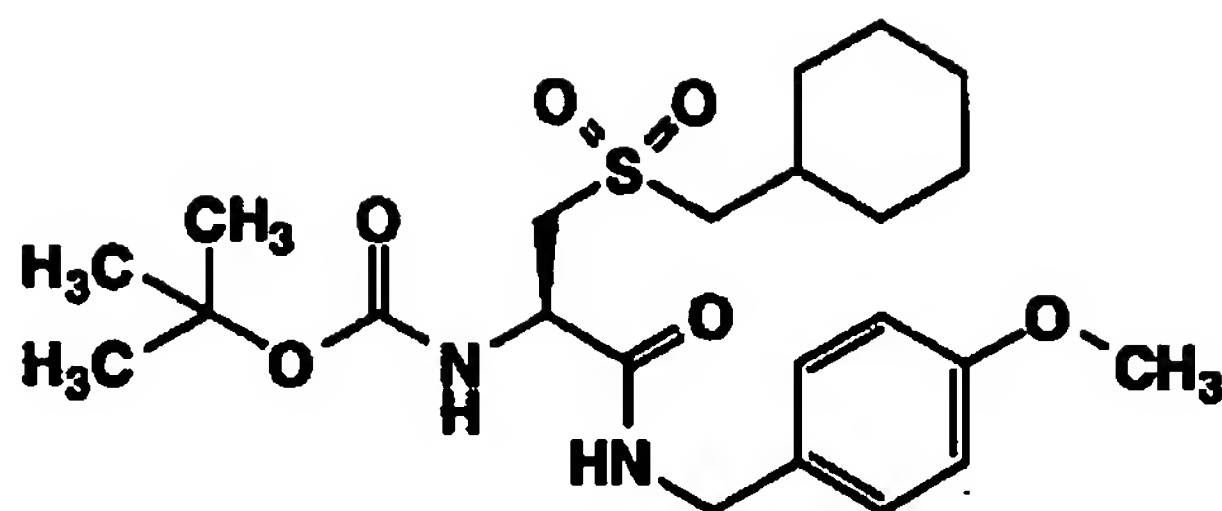
TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  4.65-4.56 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 2.93-2.70 (br, 4H), 2.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26-2.14 (br, 2H), 1.93-1.79 (br, 4H), 1.76-1.37 (m, 15H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 2H)。

#### 実施例 7

20 (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





実施例 2 (80) で製造した化合物 (147mg) の塩化メチレン (5ml) 溶液を  
 -78℃に冷却後、m-クロロ過安息香酸 (117mg) を加え、1 時間 10 分攪拌  
 5 した。反応混合溶液を室温まで昇温させながら 3.5 時間攪拌した。反応混合溶液  
 に m-クロロ過安息香酸 (10mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応混合溶液をク  
 ロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウ  
 ム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し  
 た。残留物を再結晶 (酢酸エチル) により精製し、下記物性値を有する本発明  
 10 化合物 (101mg) を得た。

TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24-7.17 (2H, m), 7.00 (1H, t, J=5.6Hz), 6.89-6.82 (2H, m),  
 5.84 (1H, d, J=8.2Hz), 4.66 (1H, dt, J=8.0, 5.0Hz), 4.47 (1H, dd, J=15.0, 5.8Hz),  
 4.31 (1H, dd, J=15.0, 5.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.70 (1H, dd, J=14.6, 5.0Hz), 3.39 (1H,  
 15 dd, J=14.6, 5.2Hz), 3.09-2.91 (2H, m), 2.16-0.96 (20H, m)。

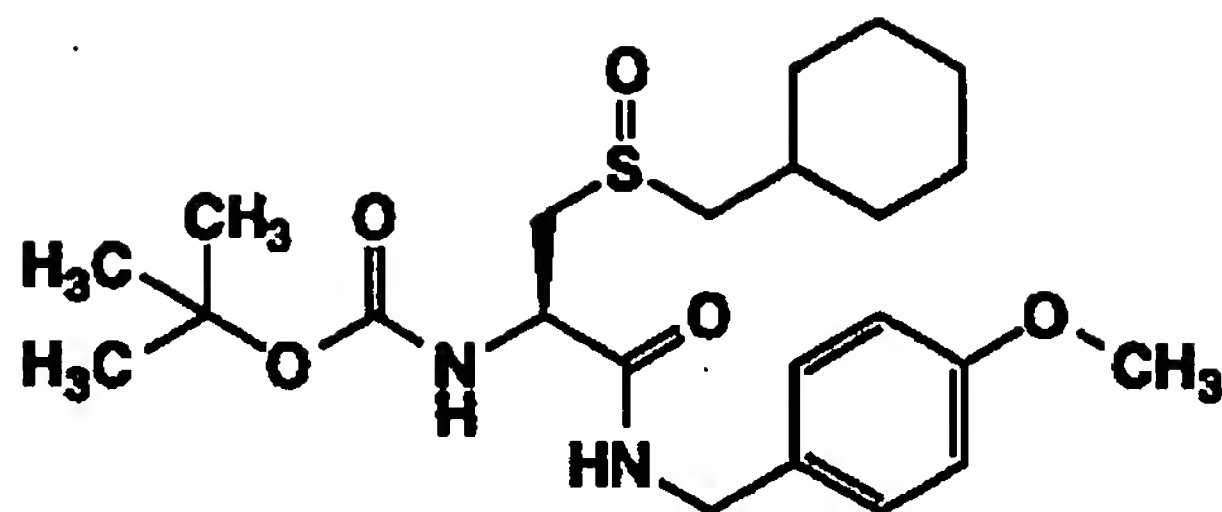
#### 実施例 7 (1) ~ 7 (4)

実施例 2 (80)、実施例 2 (90)、実施例 2 (95) および実施例 6  
 (31) で製造した化合物を、実施例 7 と同様の目的の操作に付すことにより、  
 20 以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 7 (1)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルフ  
 イニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



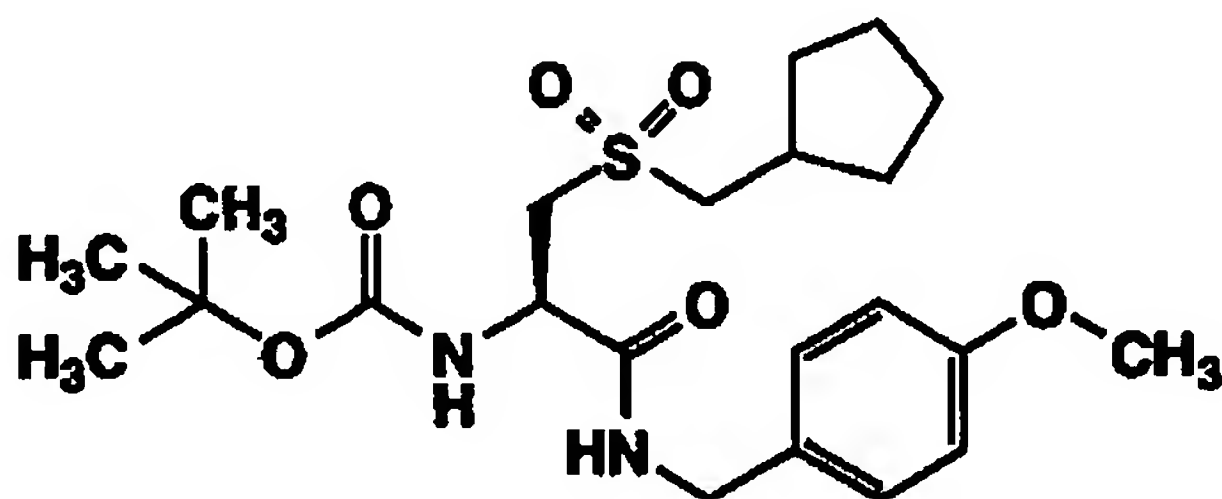


TLC: Rf 0.51 (メタノール: クロロホルム=1:19);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.65 (0.33H, br.s), 7.37-7.17 (2.67H, m), 6.89-6.81 (2H, m), 6.39-6.27 (0.67H, m), 5.87 (0.33H, d, J=5.8Hz), 4.80-4.60 (1H, m), 4.51-4.28 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.34-3.21 (1H, m), 3.01-2.86 (1H, m), 2.78-2.66 (1H, m), 2.55-2.45 (1H, m), 2.02-0.92 (20H, m)。

#### 10 実施例 7 (2)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロペンチルメチルスルホ  
ニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



15

TLC: Rf 0.21 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2);

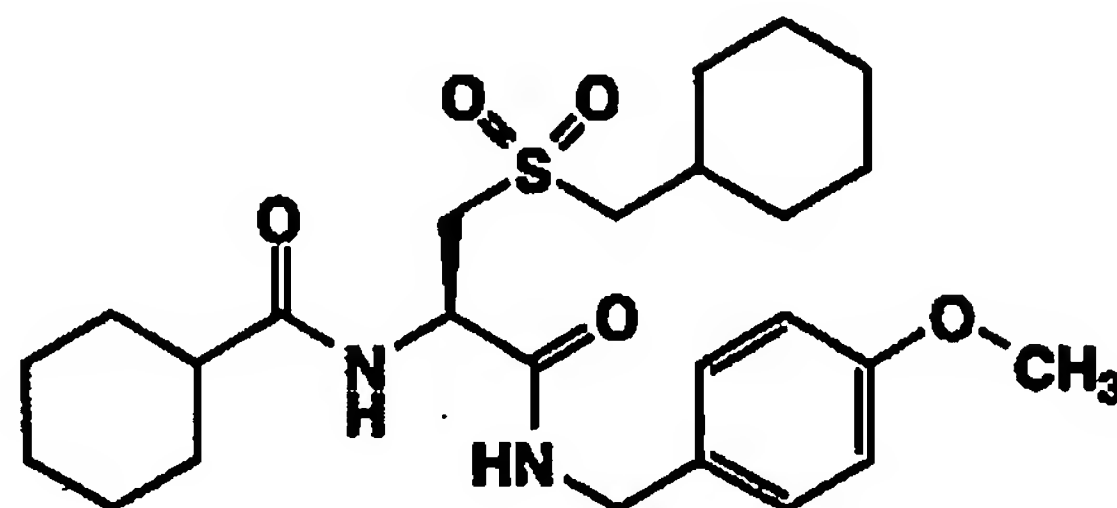
- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.99 (1H, t, J=4.8Hz), 6.90-6.82 (2H, m), 5.84 (1H, d, J=8.0Hz), 4.71-4.62 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J=14.6, 6.2Hz), 4.32 (1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.81-3.68 (4H, m), 3.40 (1H, dd, J=15.0, 5.2Hz), 3.20 (1H, dd, J=14.2, 6.8Hz), 3.11 (1H, dd, J=14.2, 6.8Hz), 2.46-2.26 (1H, m), 2.05-1.91 (2H, m),
- 20



1.75-1.19 (15H, m)。

実施例 7 (3)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホ  
5 ニル-2-シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド

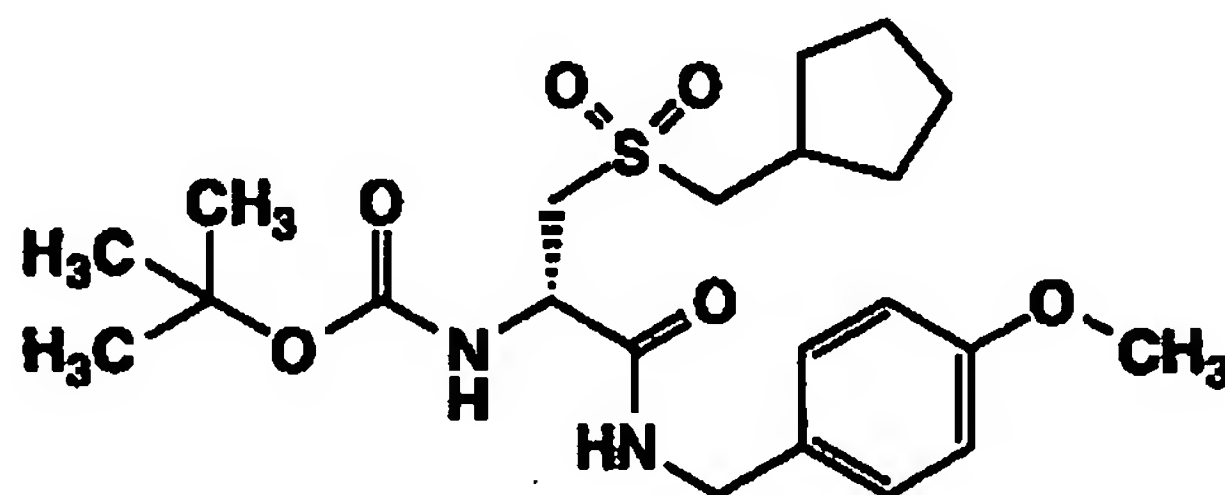


TLC:Rf 0.18 (クロロホルム：酢酸エチル=100：15)；

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.26-7.15 (3H, m), 6.93-6.82 (3H, m), 4.84 (1H, td, J=6.6, 4.4Hz), 4.44 (1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.31 (1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.63 (1H, dd, J=15.0, 4.4Hz), 3.30 (1H, dd, J=15.0, 6.2 Hz), 3.17 (1H, dd, J=14.2, 6.6Hz), 3.07 (1H, dd, J=14.2, 6.2Hz), 2.24-1.00 (22H, m)。

15 実施例 7 (4)

(2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロペンチルメチルスルホ  
ニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





TLC: Rf 0.22 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25-7.17 (2H, m), 6.97 (1H, t, J=5.4Hz), 6.90-6.82 (2H, m), 5.82 (1H, d, J=8.4Hz), 4.71-4.62 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J=14.8, 6.4Hz), 4.32 (1H, dd, J=14.8, 5.4Hz), 3.79-3.68 (4H, m), 3.39 (1H, dd, J=14.6, 5.0Hz), 3.21 (1H, dd, J=14.2, 7.4Hz), 3.11 (1H, dd, J=14.2, 7.0Hz), 2.46-2.30 (1H, m), 2.05-1.91 (2H, m), 1.75-1.17 (15H, m)。

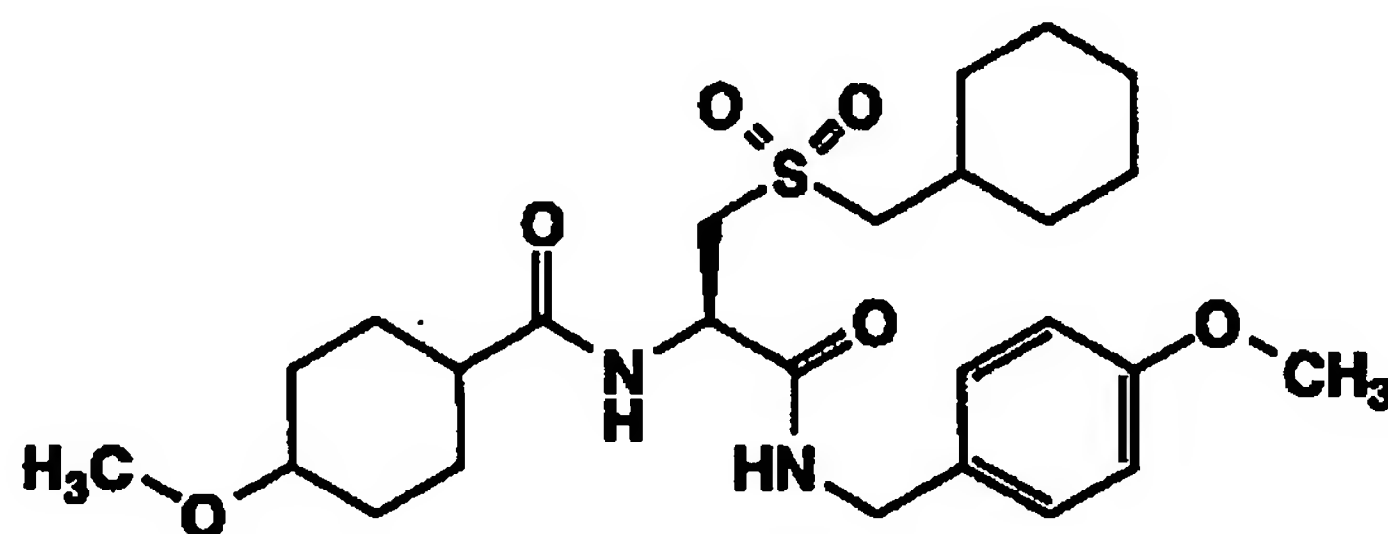
### 実施例 8 ～ 実施例 8 (12)

実施例 7 および実施例 7 (1) で製造した化合物を、実施例 6 と同様の目的  
10 の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

なお、実施例 8 (8) の化合物を製造するに際しては、(+)-3-tert-ブ  
トキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボン酸を用いた。

### 実施例 8

15 (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル-2-(4-メトキシシクロヘキシルカルボニルアミノ)プロパンアミド



20 (メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、  
単一物である。なお、この化合物は実施例 8 (1) の化合物の異性体に相当す  
る。)

高極性体

TLC: Rf 0.68 (酢酸エチル);

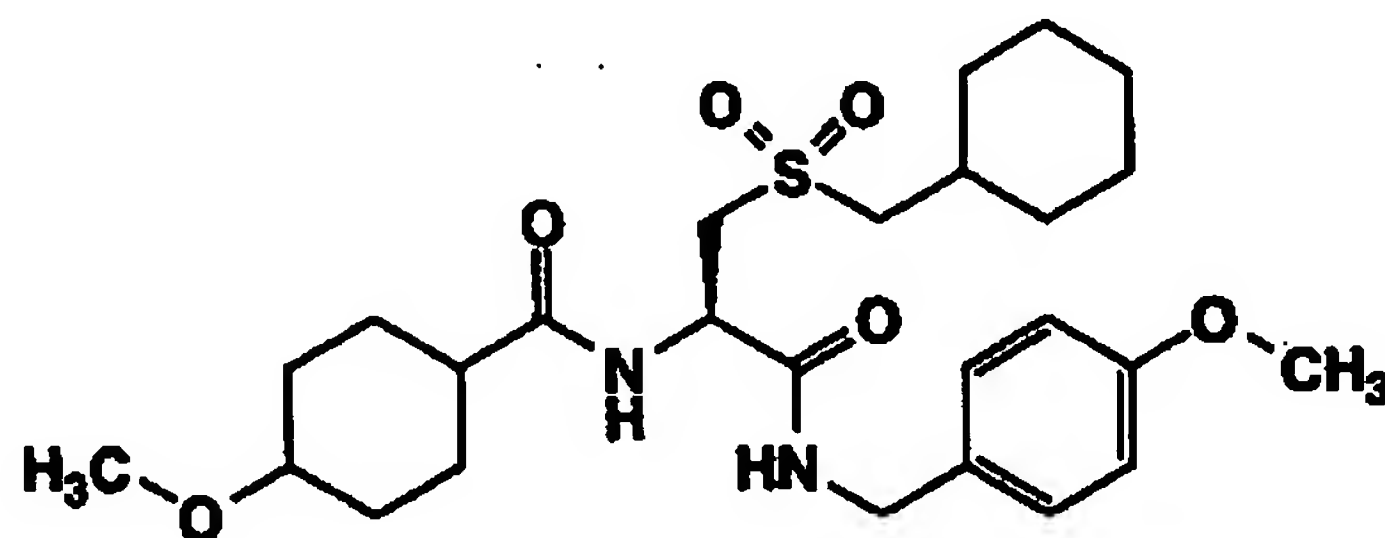


NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30-7.24 (1H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=6.6Hz), 6.89-6.82 (2H, m), 4.90-4.81 (1H, m), 4.42 (1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.30 (1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=15.0, 4.8Hz), 3.45-3.26 (5H, m), 3.15 (1H, dd, J=14.0, 6.2Hz), 3.05 (1H, dd, J=14.0, 6.2Hz), 2.28-1.00 (20H, m)。

5

### 実施例 8 (1)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル - 2 - (4 - メトキシシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド



10

(メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、  
単一物である。なお、この化合物は実施例 8 の化合物の異性体に相当する。)

低極性体

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (酢酸エチル) ;

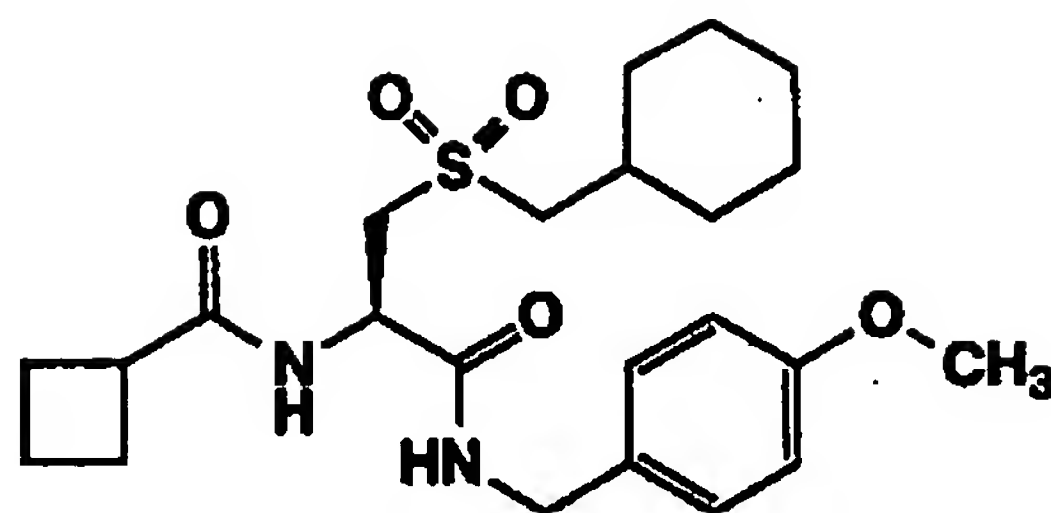
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28-7.14 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=7.0Hz), 6.89-6.82 (2H, m), 4.91-4.82 (1H, m), 4.42 (1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.30 (1H, dd, J=14.6, 5.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=15.0, 4.8Hz), 3.38-3.24 (4 H, m), 3.18-2.99 (3H, m), 2.21-1.00 (20H, m)。

20

### 実施例 8 (2)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル - 2 - シクロブチルカルボニルアミノプロパンアミド



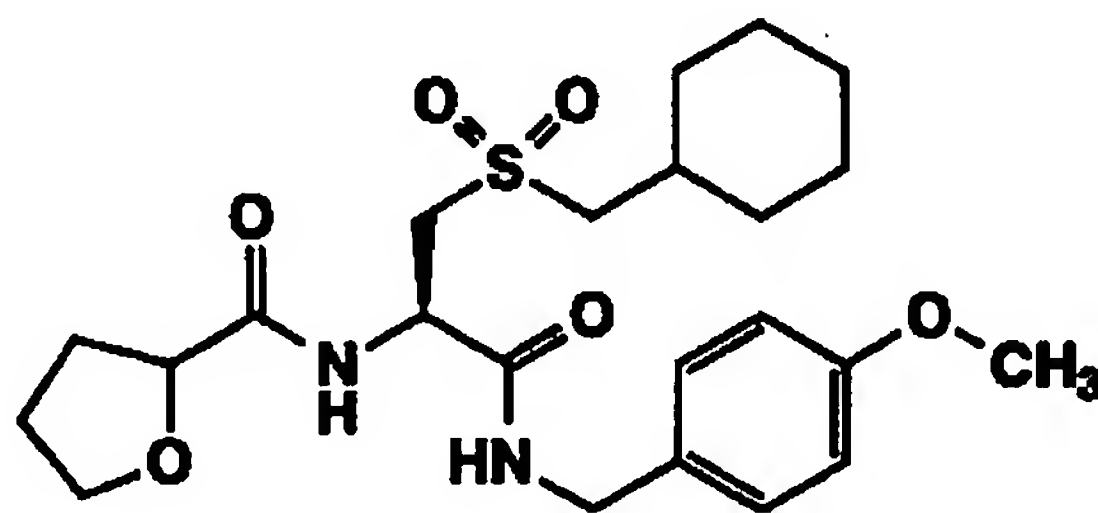


TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.15 (3H, m), 6.89-6.78 (3H, m), 4.89-4.80 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.31 (1H, dd, J=14.6, 5.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.62 (1H, dd, J=15.0, 4.2Hz), 3.31 (1H, dd, J=15.0, 6.6Hz), 3.23-2.98 (3H, m), 2.38-1.01 (17H, m).

#### 10 実施例 8 (3)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル-2-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミ  
ド



15

TLC: Rf 0.14 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

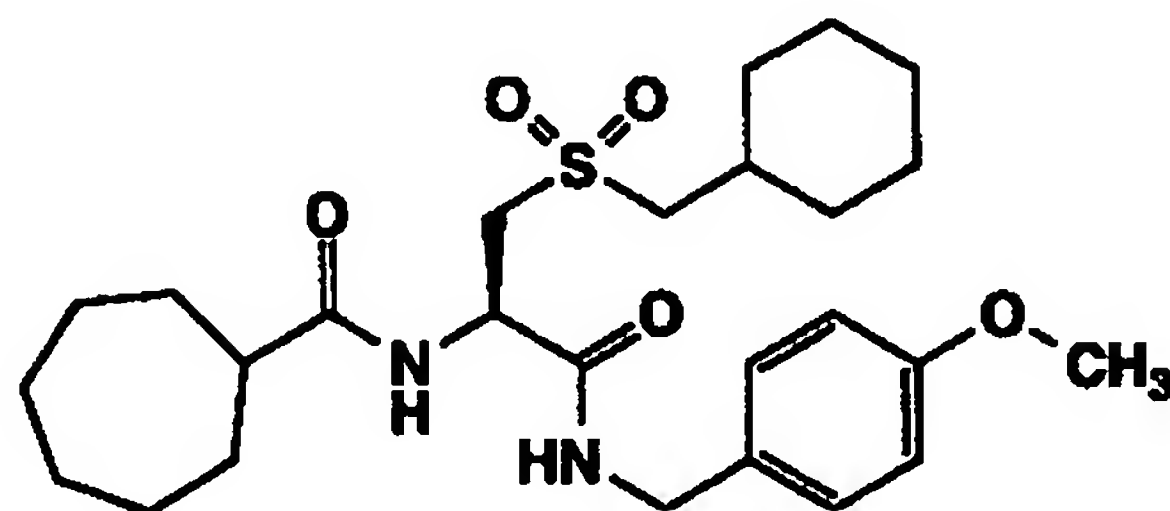
- NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.82-7.77 (1H, m), 7.23-7.05 (3H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 4.99-4.90 (0.5H, m), 4.85-4.75 (0.5H, m), 4.49-4.27 (3H, m), 4.09-3.79 (5H, m), 3.73-3.33 (2H, m), 3.21-2.94 (2H, m), 2.38-0.98 (15H, m).
- 20



実施例 8 (4)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル - 2 - シクロヘプチルカルボニルアミノプロパンアミド

5

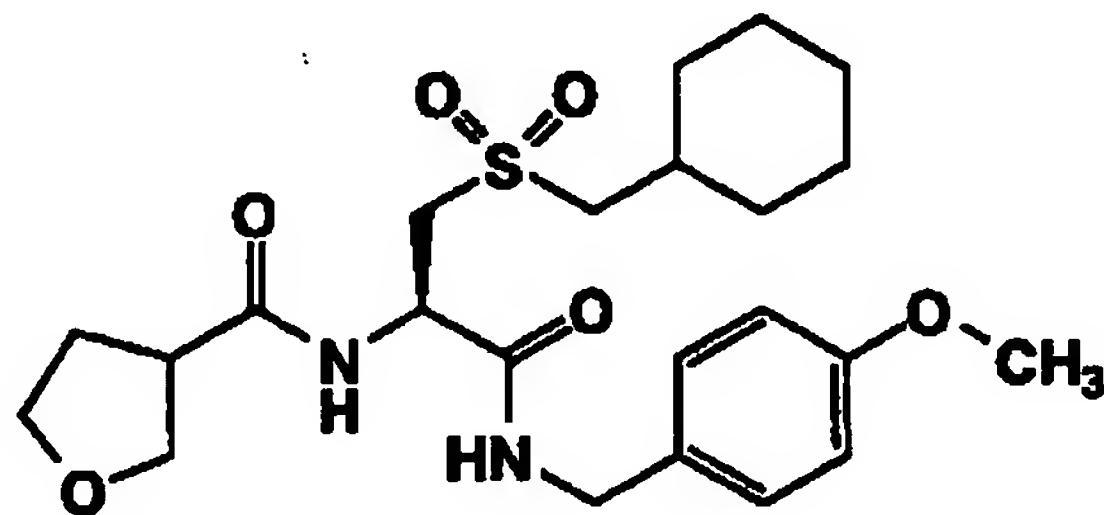


TLC: R<sub>f</sub> 0.14 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-7.15 (3H, m), 6.89-6.82 (3H, m), 4.88-4.79 (1H, m), 4.44  
10 (1H, dd, J=14.8, 6.0Hz), 4.30 (1H, dd, J=14.8, 5.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.61 (1H, dd,  
J=15.0, 4.4Hz), 3.31 (1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 3.17 (1H, dd, J=14.0, 6.2Hz), 3.06  
(1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 2.38-1.00 (24H, m)。

実施例 8 (5)

15 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル - 2 - (テトラヒドロフラン-3-イルカルボニルアミノ) プロパンアミ  
ド



20

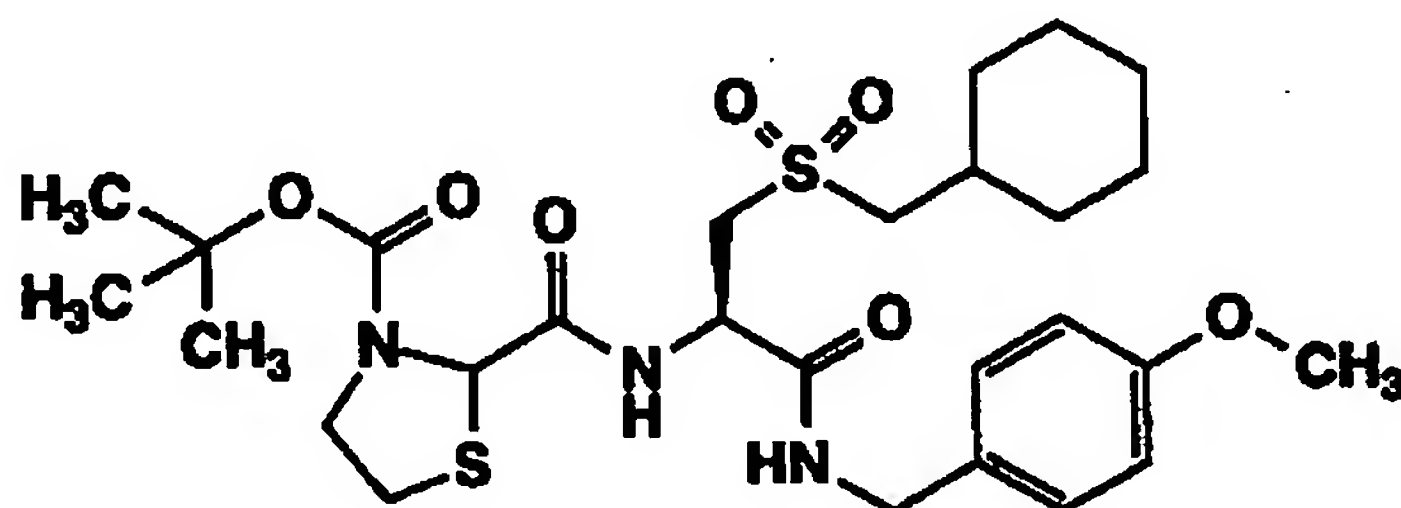


TLC: Rf 0.08 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.25-7.15 (3H, m), 7.02 (1H, d, J=7.0Hz), 6.90-6.82 (2H, m),  
4.88-4.80 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=14.8, 6.0Hz), 4.31 (1H, dd, J=14.8, 5.6Hz),  
4.01-3.73 (7H, m), 3.64-3.54 (1H, m), 3.39-3.27 (1H, m), 3.21-2.89 (3H, m), 2.20-  
5 1.00 (13H, m)。

#### 実施例 8 (6)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル - 2 - ( (2RS) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2-イ  
10 ルカルボニルアミノ ) プロパンアミド



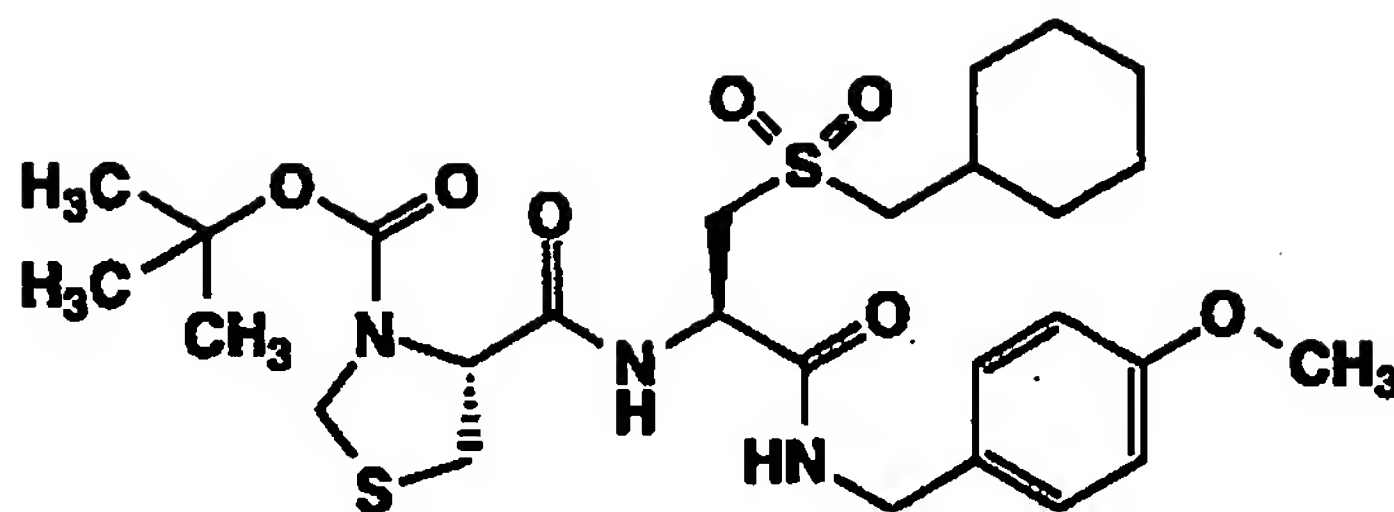
TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.23 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 5.20 (s) and 5.16  
(bs) (1H), 4.97-4.84 (1H, m), 4.42-4.23 (2H, m), 4.02-3.85 (1H, m), 3.84-3.60 (2H,  
m), 3.77 (3H, s), 3.53-3.10 (2H, m), 3.08-2.90 (3H, m), 2.20-1.58 (6H, m), 1.44 and  
1.40 (9H, s), 1.35-1.00 (5H, m)。

#### 20 実施例 8 (7)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルスルホ  
ニル - 2 - ( (4R) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4-イル  
カルボニルアミノ ) プロパンアミド



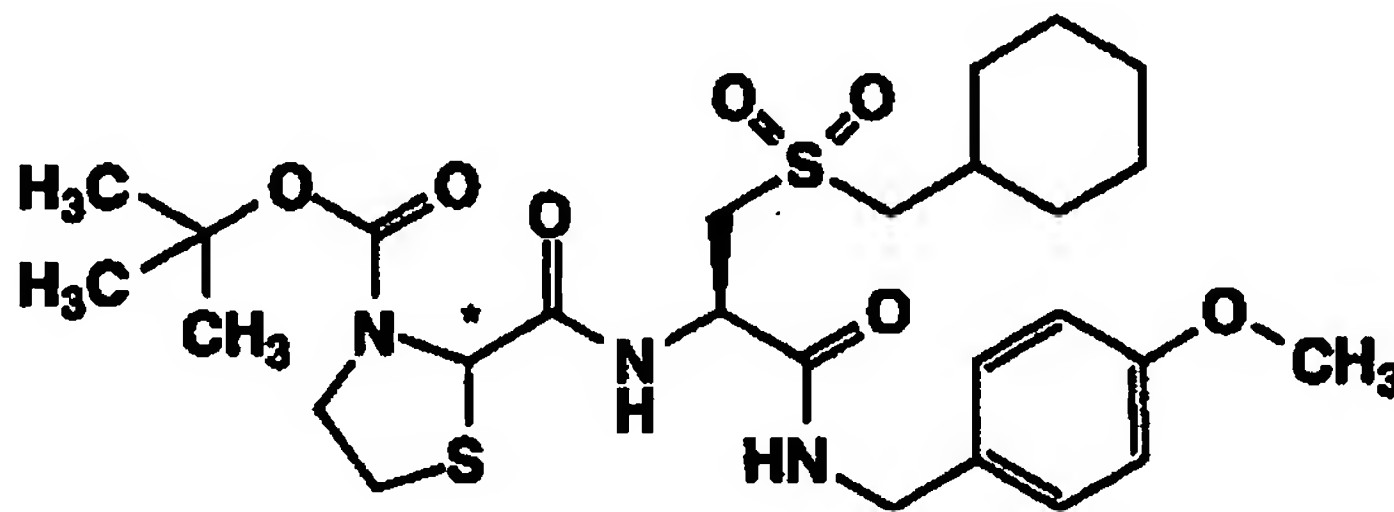


TLC: Rf 0.61 (塩化メチレン: 酢酸エチル=2:1);

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.96 (1H, brs), 7.67 (1H, brs), 7.25-7.22 (2H, m), 6.84-6.82 (2H, m), 5.02-4.91 (1H, m), 4.62-4.42 (4H, m), 4.30 (1H, dd, J=14.4, 5.0Hz), 4.06-3.92 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.34-3.15 (3H, m), 2.93-2.72 (2H, m), 2.10-1.59 (6H, m), 1.40 (9H, s), 1.50-0.85 (5H, m).

#### 10 実施例 8 (8)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-(3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



15

(\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

$[\alpha]_D = +1.23$  (c 1.31, CHCl<sub>3</sub>);

TLC: Rf 0.63 (塩化メチレン: 酢酸エチル=2:1);

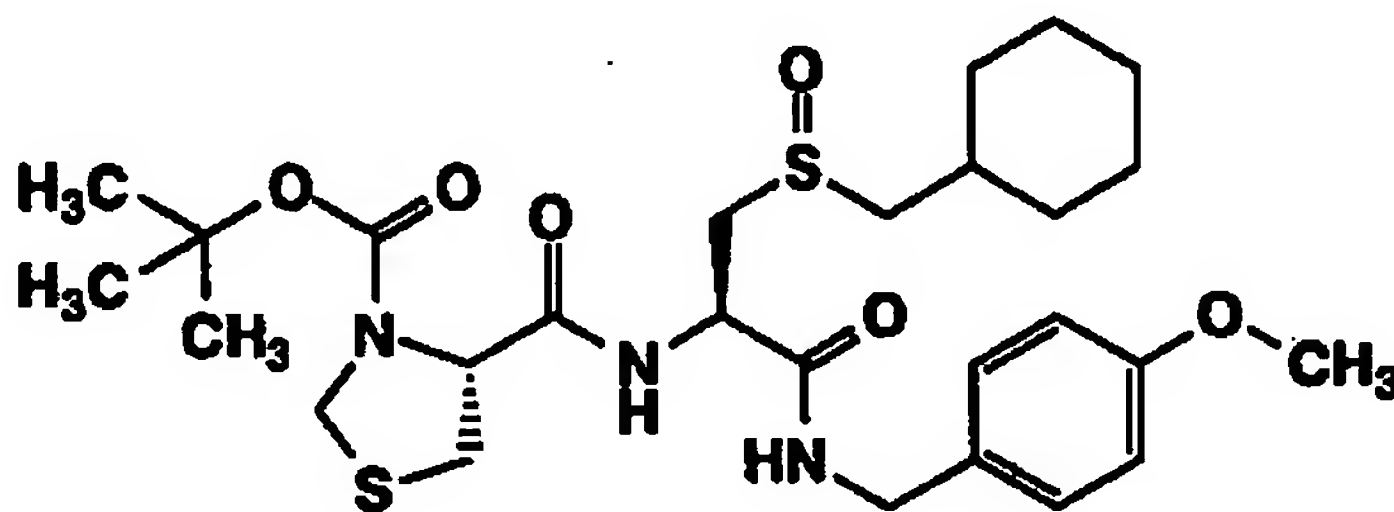
- 20 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.23-7.18 (2H, m), 6.86-6.81 (2H, m), 5.16 (1H, br), 4.96-4.84



(1H, m), 4.40-4.23 (2H, m), 4.00-3.82 (1H, m), 3.80-3.50 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.50-3.10 (2H, m), 3.09-2.95 (1H, m), 3.00 (2H, d, J=6.2Hz), 2.17-1.80 (3H, m), 1.80-1.55 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.42-1.00 (5H, m)。

#### 5 実施例 8 (9)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルフィニル - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド



10

TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 14 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.23-7.18 (2H, m), 6.87-6.83 (2H, m), 4.90-4.75 (1H, m), 4.63-4.45 (3H, m), 4.34-4.32 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.41-3.05 (4H, m), 2.84-2.59 (2H, m), 2.01-1.60 (6H, m), 1.43 and 1.42 (9H, s), 1.43-1.00 (5H, m)。

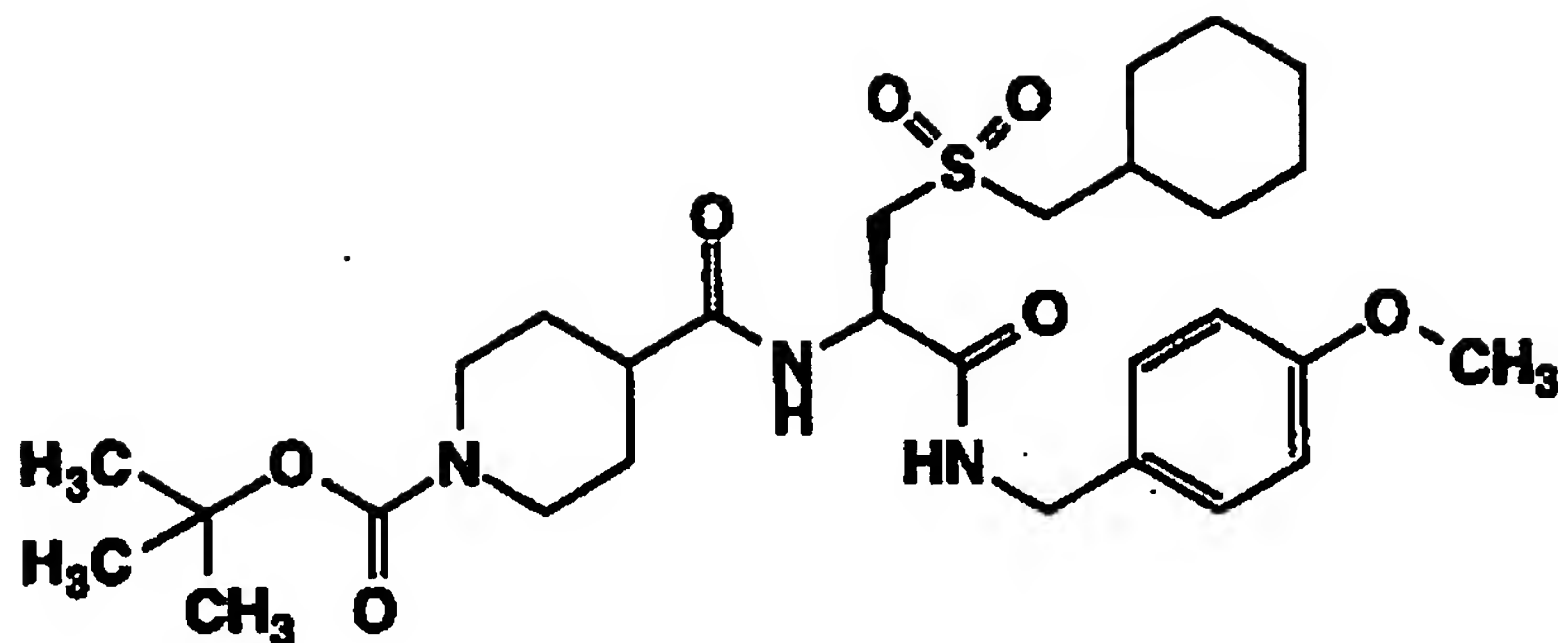
15

#### 実施例 8 (10)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルホニル - 2 - (1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20



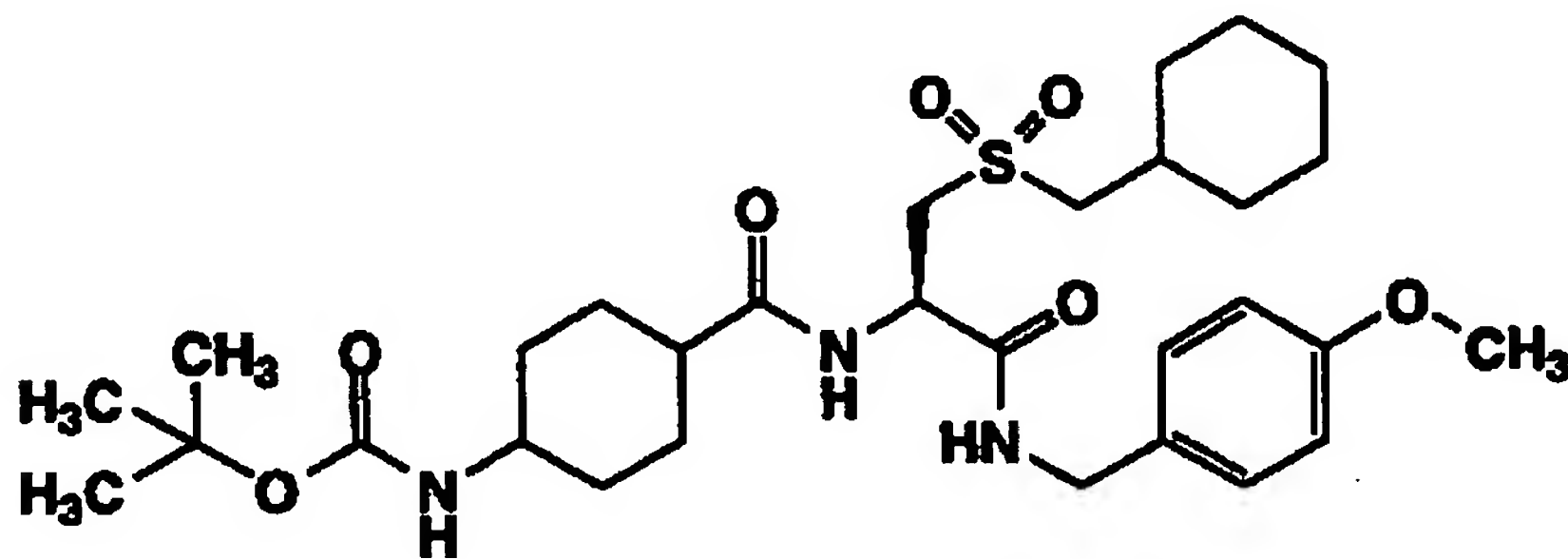


TLC: Rf 0.25 (酢酸エチル : クロロホルム = 2 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28-7.15 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=6.6Hz), 6.90-6.82 (2H, m),  
 5 4.88-4.79 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=14.2, 5.8Hz), 4.31 (1H, dd, J=14.2, 5.4Hz),  
 4.22-4.04 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.61 (1H, dd, J=15.2, 4.8Hz), 3.30 (1H, dd, J=15.2,  
 6.6Hz), 3.16 (1H, dd, J=14.4, 6.6Hz), 3.06 (1H, dd, J=14.4, 6.2Hz), 2.79-2.66 (2H,  
 m), 2.39-1.00 (25H, m)。

#### 10 実施例 8 (11)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホ  
 ニル-2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルカルボニルア  
 ミノ) プロパンアミド



15

(tert-ブトキシカルボニルアミノ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配  
 置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 8 (12)



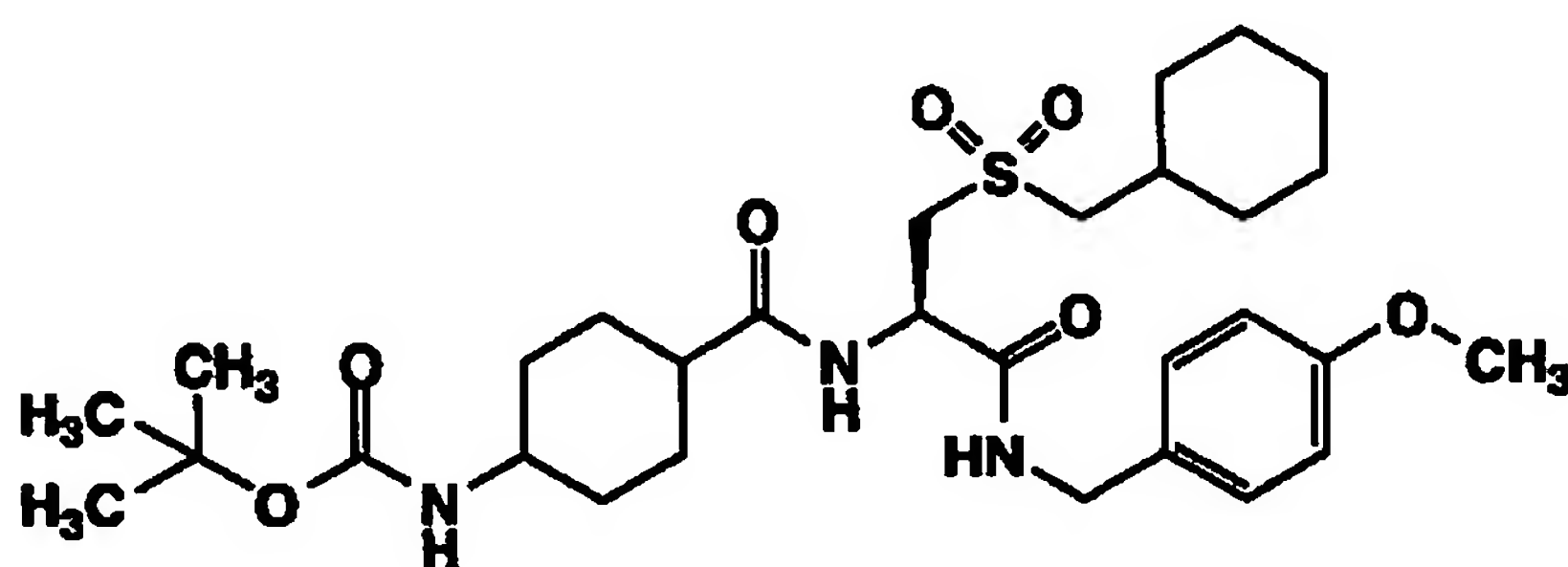
の化合物の異性体に相当する。)

TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル: クロロホルム=3:7);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.15 (3H, m), 6.97 (1H, d, J=7.0Hz), 6.90-6.82 (2H, m),  
 4.90-4.81 (1H, m), 4.67 (1H, d, J=7.6Hz), 4.43 (1H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 4.31 (1H,  
 5 dd, J=14.6, 6.0Hz), 3.79-3.57 (5H, m), 3.32 (1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 3.17 (1H, dd,  
 J=14.2, 6.6Hz), 3.05 (1H, dd, J=14.2, 6.2Hz), 2.34-1.00 (29H, m)。

### 実施例 8 (12)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルホ  
 10 ニル - 2 - (4 - t - ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルカルボニルア  
 ミノ) プロパンアミド



15 (t - ブトキシカルボニルアミノ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配  
 置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 8 (11)  
 の化合物の異性体に相当する。)

TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル: クロロホルム=3:7);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28-7.14 (3H, m), 6.95 (1H, d, J=6.6Hz), 6.89-6.82 (2H, m),  
 20 4.88-4.79 (1H, m), 4.47-4.24 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=15.0, 4.8Hz),  
 3.50-3.25 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J=14.4, 6.4Hz), 3.05 (1H, dd, J=14.4, 6.2Hz),  
 2.18-0.96 (29H, m)。

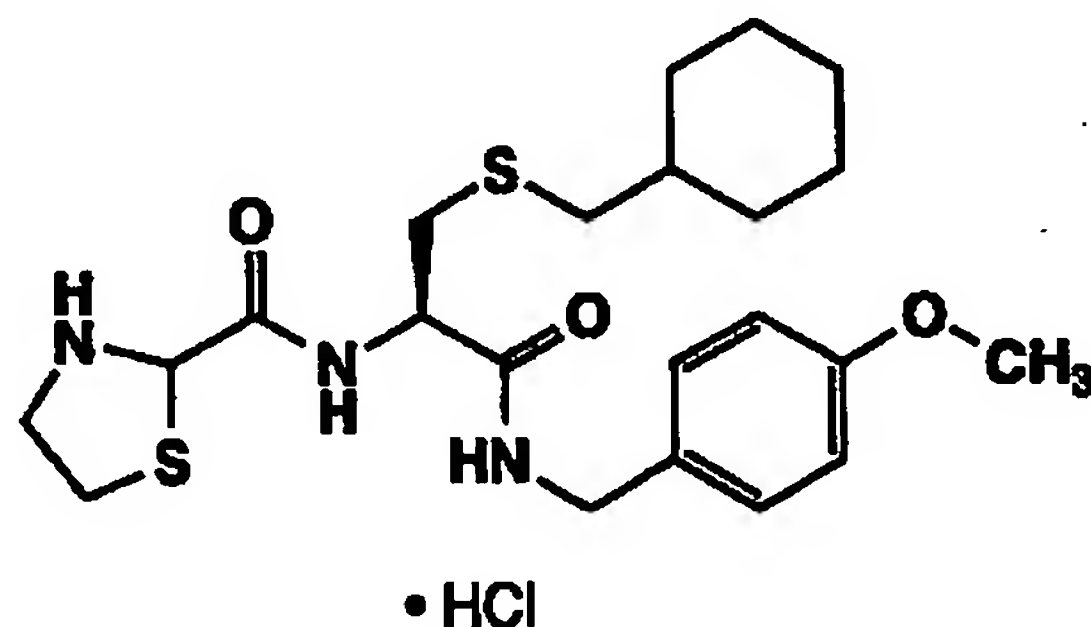


実施例 9 ～ 実施例 9 (16)

- 実施例 6 (36)、実施例 6 (39)、実施例 6 (40)、実施例 6 (41)、  
 実施例 6 (44)、実施例 6 (47)、実施例 6 (50) ～ 実施例 6 (52)、  
 実施例 6 (54) ～ 実施例 6 (56)、実施例 6 (71)、実施例 6 (72)、  
 5 実施例 6 (84) および実施例 8 (6) で製造した化合物を、参考例 4 と同様の  
 の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 9

- (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 10 2 - ( (2RS) - チアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミ  
 ド・塩酸塩



- 15 TLC: R<sub>f</sub> 0.27 (塩化メチレン: メタノール = 97:3);  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.22 (2H, d, J=9Hz), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 5.41 and 5.39 (1H,  
 s), 4.55-4.44 (1H, m), 4.36-4.26 (2H, m), 3.85-3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.70-3.52  
 (1H, m), 3.40-3.10 (2H, m), 3.00-2.84 (1H, m), 2.84-2.68 (1H, m), 2.46-2.38 (2H,  
 m), 1.90-1.55 (5H, m), 1.55-1.08 (4H, m), 1.07-0.77 (2H, m)。

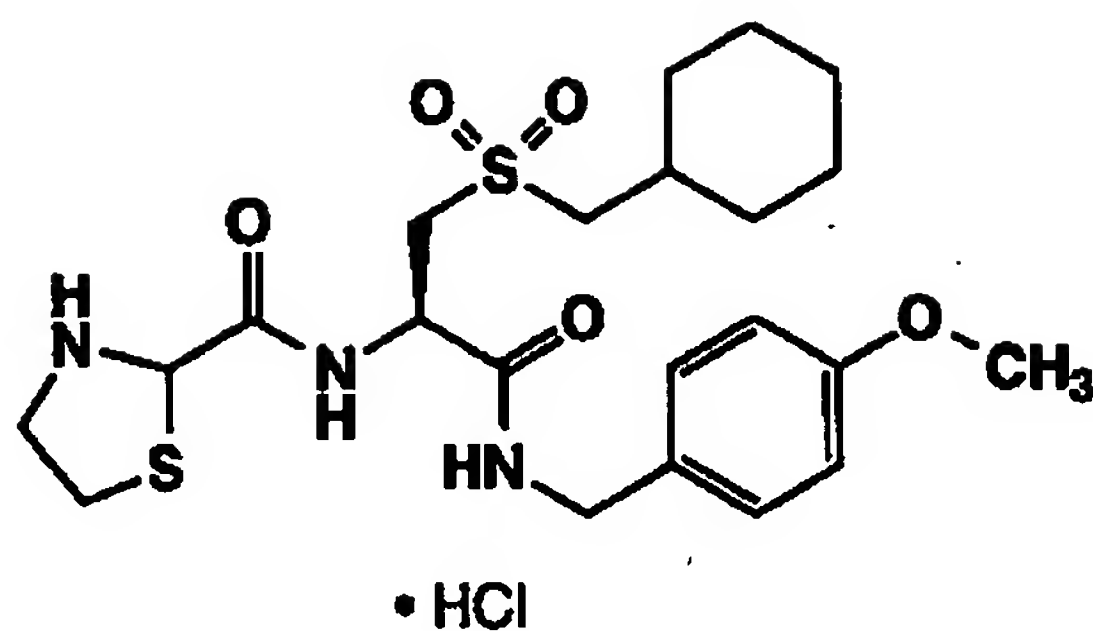
20

実施例 9 (1)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルホ  
 ニル - 2 - ( (2RS) - チアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ ) プロパ



ンアミド・塩酸塩



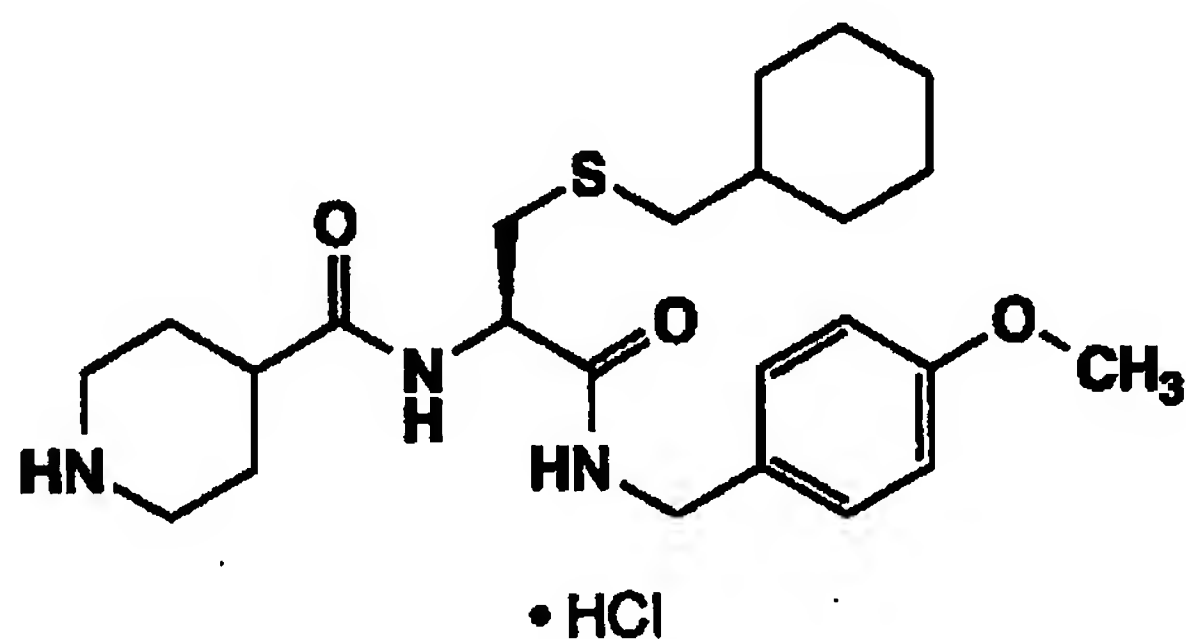
5 TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (塩化メチレン: メタノール=97:3);

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.22 (2H, d, J=9Hz), 6.86 (2H, d, J=9Hz), 5.44 (s) and 5.37 (1H, s), 5.03-4.93 (1H, m), 4.42-4.22 (2H, m), 3.84-3.34 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.34-3.12 (2H, m), 3.05 (2H, d, J=6Hz), 2.10-1.83 (3H, m), 1.83-1.58 (3H, m), 1.50-1.00 (5H, m)。

10

#### 実施例 9 (2)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム: メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.06-8.90 (1H, br), 8.74-8.52 (2H, m), 8.19 (1H, d,

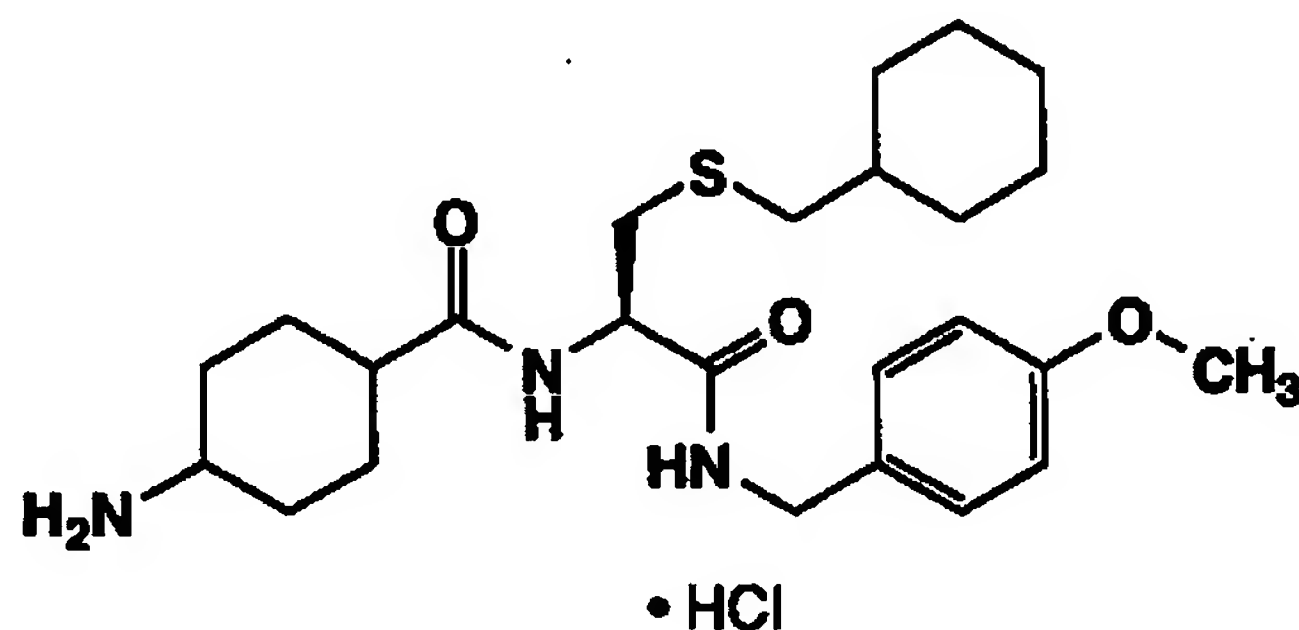


J=8.4Hz), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 4.48-4.37 (1H, m), 4.21 (2H, d, J=6.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.33-3.23 (2H, br), 2.96-2.76 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J=8.8, 13.4Hz), 2.55-2.43 (1H, m), 2.39 (2H, d, J=7.0Hz), 1.94-1.52 (9H, m), 1.49-1.03 (4H, m), 0.99-0.77 (2H, m)。

5

### 実施例 9 (3)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (4 - アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



10

(アミノ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 9 (4) の化合物の異性体に相当する。)

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.49 (1H, d, J=6.0Hz), 8.06-7.85 (4H, m), 7.18 (2H, d, J=8.8Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8Hz), 4.47-4.36 (1H, m), 4.21 (2H, d, J=6.0Hz), 3.73 (3H, s), 3.17-3.04 (1H, br), 2.82 (1H, dd, J=5.6, 13.4Hz), 2.64 (1H, dd, J=8.6, 13.4Hz), 2.44-2.31 (3H, m), 1.99-1.49 (12H, m), 1.46-1.03 (5H, m), 0.98-0.76 (2H, m)。

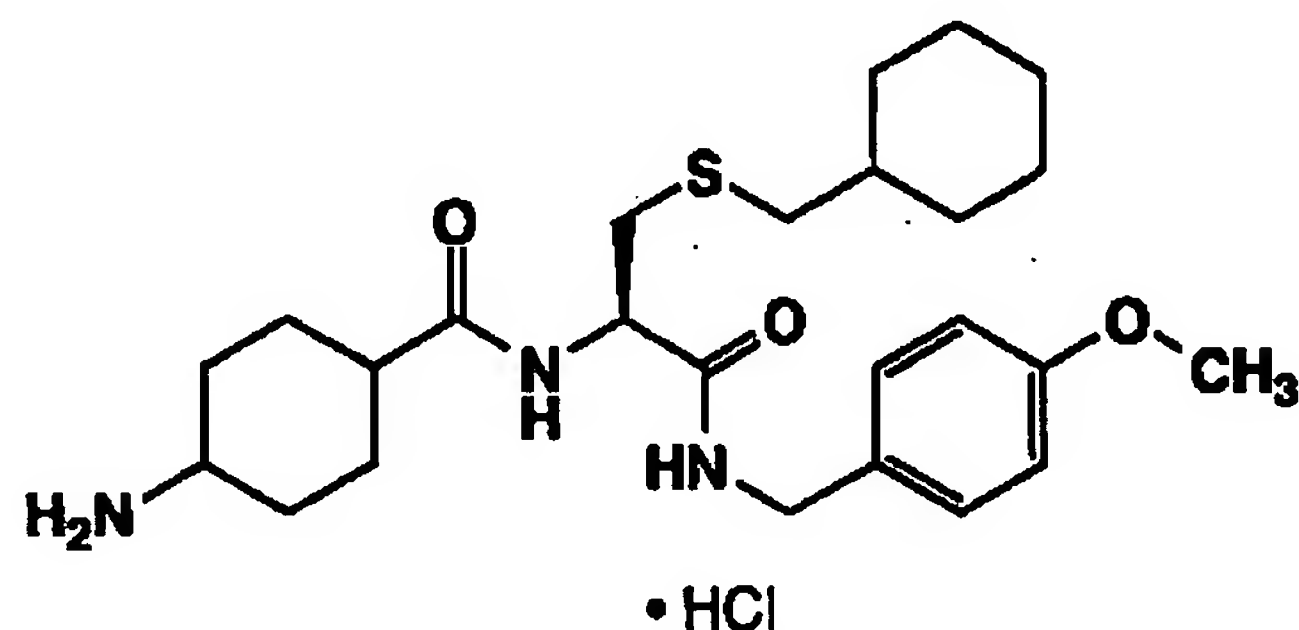
20

### 実施例 9 (4)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -



## 2 - (4 - アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



- 5 (アミノ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 9 (3) の化合物の異性体に相当する。)

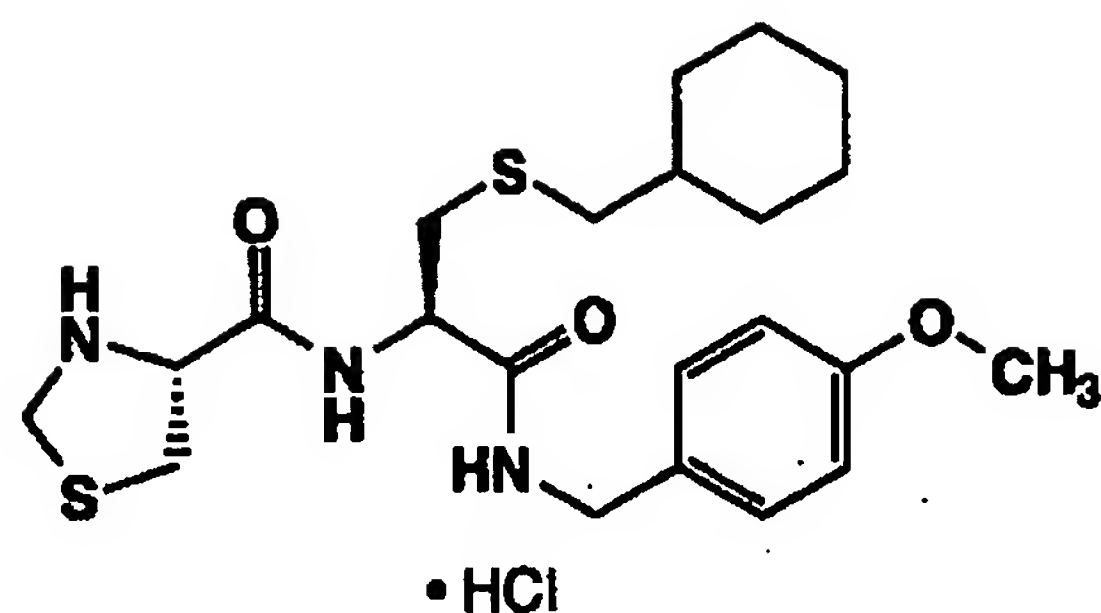
TLC: Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.53-8.47 (1H, br), 8.05-7.94 (4H, br), 7.17 (2H, d, J=8.4Hz), 6.85 (2H, d, J=8.4Hz), 4.45-4.35 (1H, br), 4.19 (2H, br), 3.72 (3H, s), 3.16 (1H, d, J=5.2Hz), 3.04-2.88 (1H, br), 2.78 (1H, dd, J=5.8, 13.2Hz), 2.59 (1H, dd, J=8.2, 13.2Hz), 2.38 (2H, d, J=6.6Hz), 2.35-2.08 (2H, br), 1.98-1.55 (8H, m), 1.49-1.02 (7H, m), 0.99-0.77 (2H, m)。

15 実施例 9 (5)

(2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩





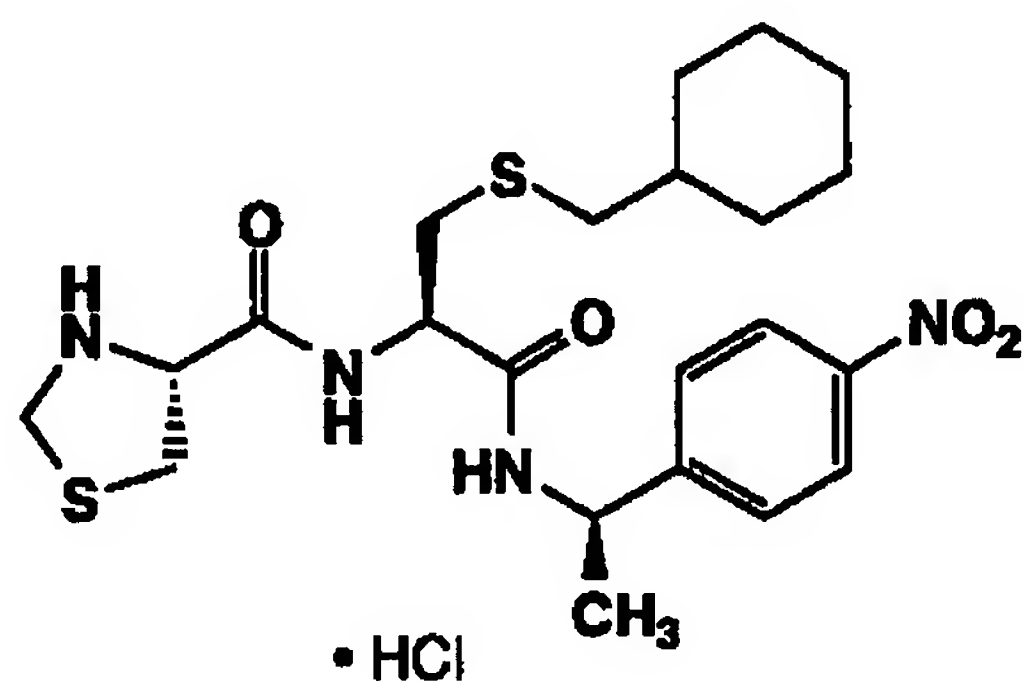
TLC: Rf 0.26 (塩化メチレン: メタノール=97:3);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.27-7.17 (2H, m), 6.93-6.80 (2H, m), 4.61-4.47 (2H, m), 4.41

5 (2H, s), 4.33 (1H, d, J=14Hz), 4.31 (1H, d, J=14Hz), 3.77 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J=12, 7), 3.22 (1H, dd, J=12, 7Hz), 2.92 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.80 (1H, dd, J=14, 8Hz), 2.43 (2H, d, J=6Hz), 1.90-0.80 (11H, m)。

#### 実施例 9 (6)

10 (2R)-N-((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩



15

TLC: Rf 0.74 (メタノール: クロロホルム=5:95);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.92 (1H, d, J=7.2Hz), 8.21-8.14 (2H, m), 7.60-7.54 (2H, m),

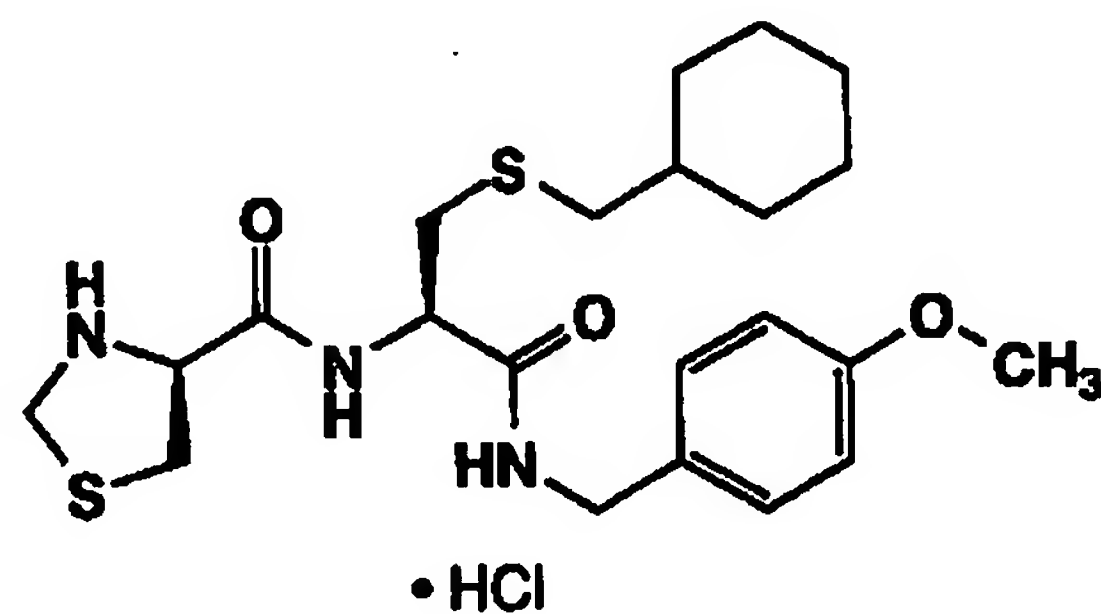
5.12-4.98 (1H, m), 4.55 (2H, t, J=7.0Hz), 4.44 (1H, d, J=10.2Hz), 4.38 (1H, d,



J=10.2Hz) 3.51 (1H, dd, J=12.2, 7.4Hz), 3.12 (1H, dd, J= 12.2, 7.0Hz), 2.94 (1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.80 (1H, dd, J=13.4, 8.2Hz), 2.50 (2H, d, J=6.6Hz), 1.93-0.85 (14H, m)。

#### 5 実施例 9 (7)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4S)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.29-7.18 (2H, m), 6.91-6.81 (2H, m), 4.65-4.51 (2H, m), 4.44 (1H, d, J=11Hz), 4.43 (1H, d, J=11Hz), 4.32 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.59 (1H, dd, J=12, 8Hz), 3.38-3.26 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.76 (1H, dd, J=14, 9Hz), 2.42 (2H, d, J=7Hz), 1.89-0.80 (11H, m)。

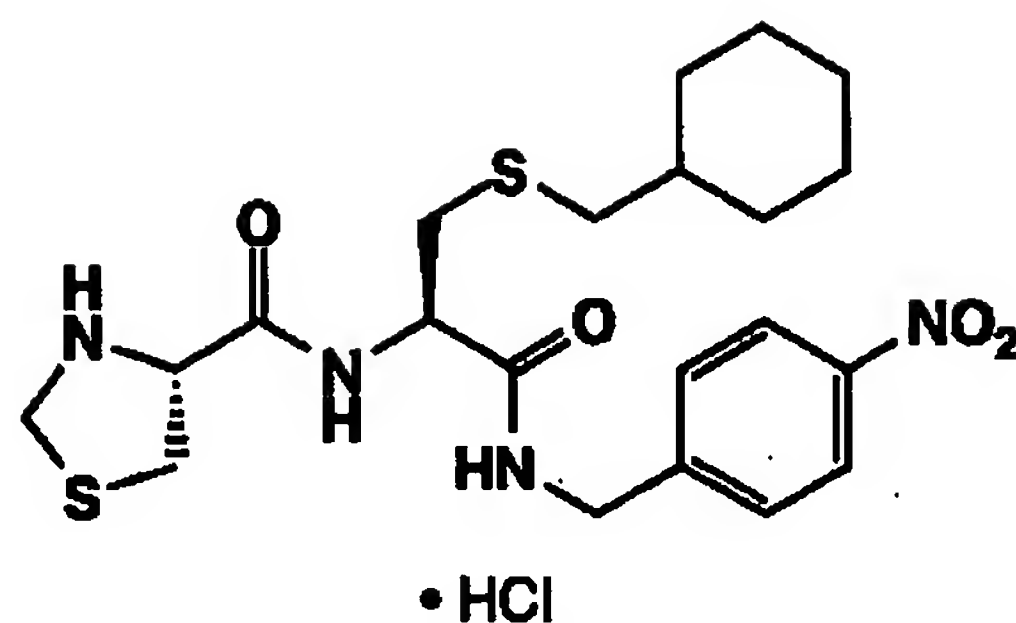
15

#### 実施例 9 (8)

(2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

20





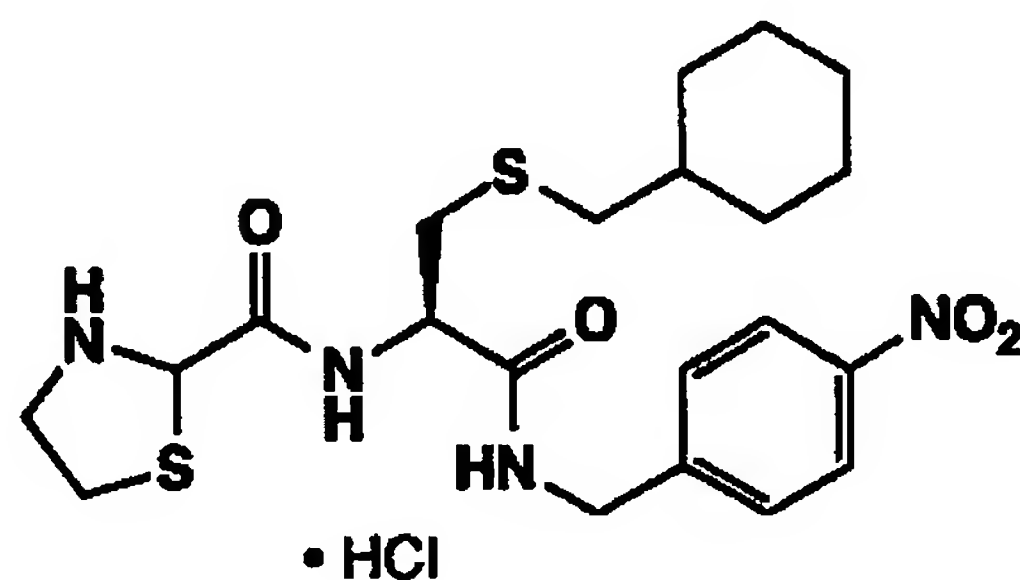
TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.25-8.15 (2H, m), 7.62-7.50 (2H, m), 4.63-4.49 (4H, m), 4.43

5 (1H, d, J=10Hz), 4.41 (1H, d, J=10Hz), 3.56 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.26 (1H, dd, J=12, 7Hz), 2.96 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.85 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.46 (2H, d, J=7Hz), 1.91-0.80 (11H, m)。

#### 実施例 9 (9)

- 10 (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS)-チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.10-8.93 (2H, m), 8.24-8.14 (2H, m), 7.62-7.52 (2H, m),

5.35 and 5.27 (1H, s), 4.58-4.39 (3H, m), 3.72-3.46 (2H, m), 3.28-3.03 (2H, m),

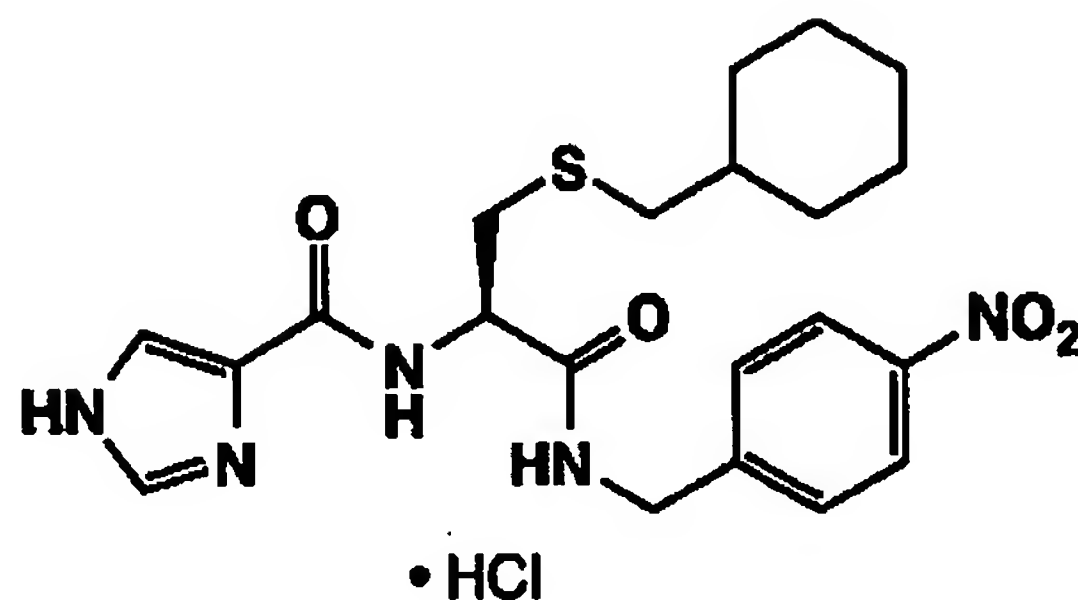
2.94-2.64 (2H, m), 2.44 (2H, d, J=7Hz), 1.94-0.75 (11H, m)。



実施例 9 (10)

(2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(イミダゾール-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

5



TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム: メタノール=9:1);

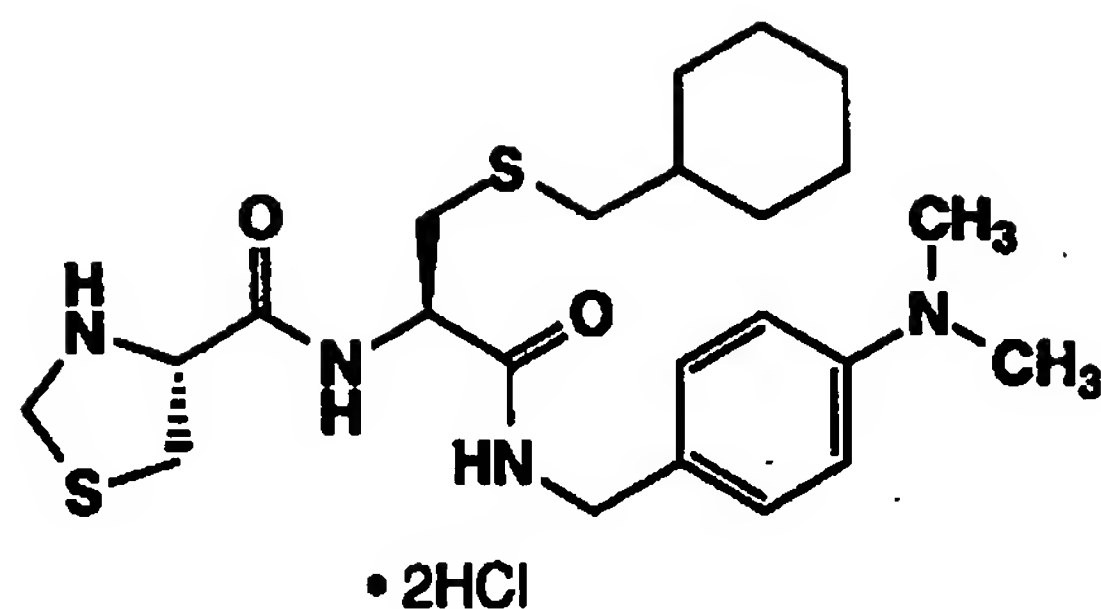
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.10-9.01 (3H, m), 8.28 (1H, s), 8.18 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56

10 (2H, d, J=8.8Hz), 4.73-4.61 (1H, m), 4.40 (2H, d, J=6.0Hz), 2.98 (1H, dd, J=6.0, 13.6Hz), 2.82 (1H, dd, J=8.4, 13.6Hz), 2.45 (2H, d, J=7.0Hz), 1.80-1.30 (6H, m), 1.28-0.78 (5H, m)。

実施例 9 (11)

15 (2R)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・2塩酸塩





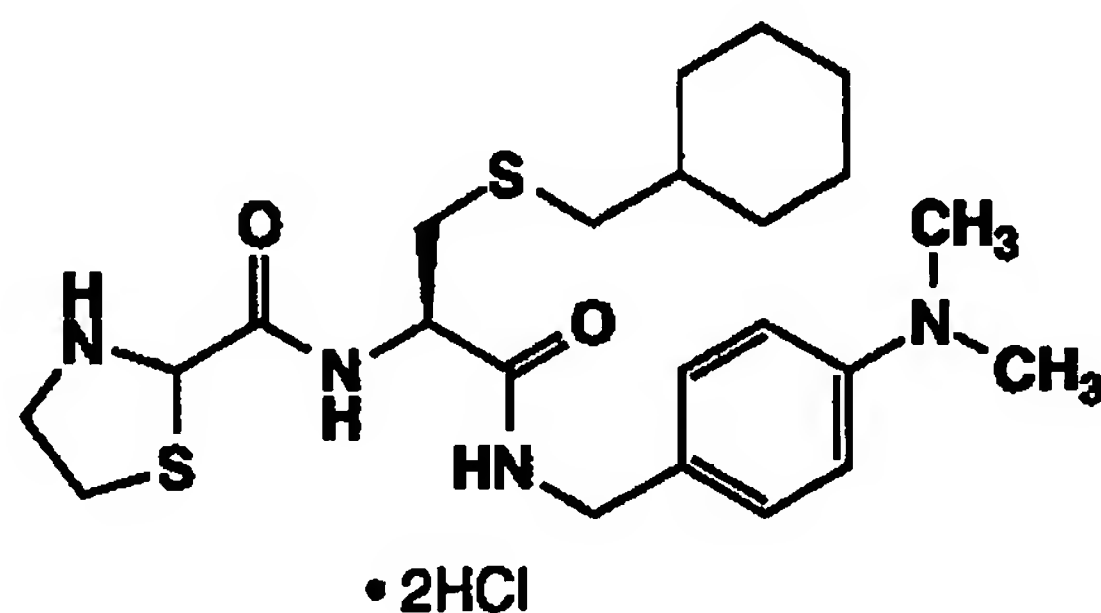
TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.67-7.60 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 4.66-4.37 (6H, m), 3.59

5 (1H, dd, J=12, 8Hz), 3.33-3.21 (1H, m), 3.28 (6H, s), 2.94 (1H, dd, J=16, 7Hz), 2.84 (1H, dd, J=16, 8Hz), 2.48 (2H, d, J=7Hz), 1.93-0.83 (11H, m)。

#### 実施例 9 (12)

(2R)-N-(4-(ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチル  
10 チオ-2-((2RS)-チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパ  
ンアミド・2塩酸塩



15 TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

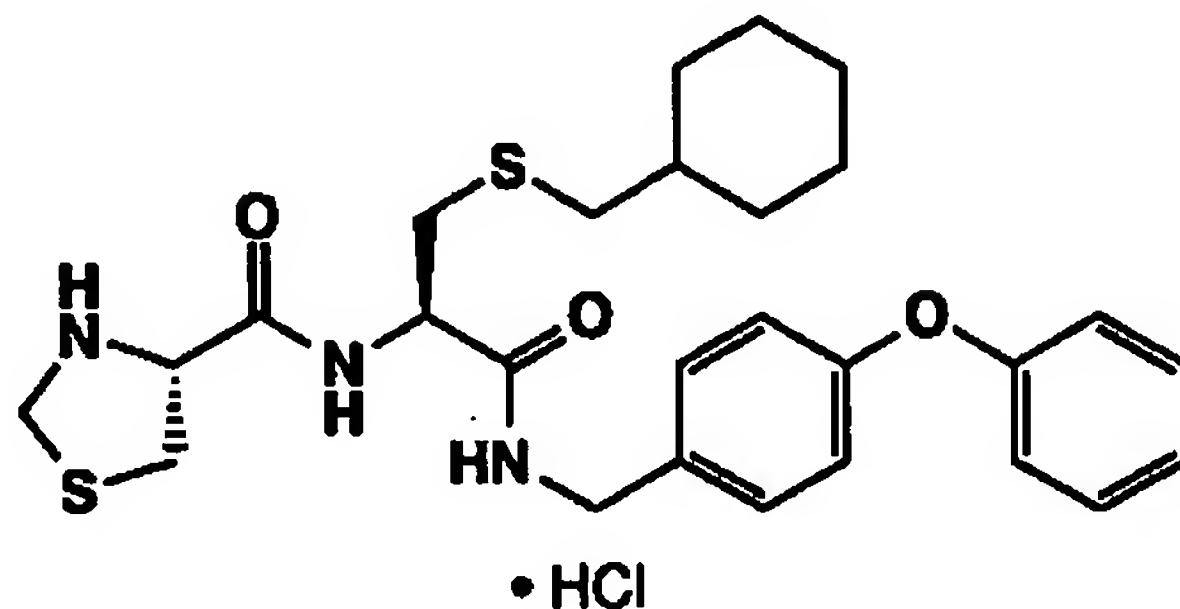
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.68-7.59 (2H, m), 7.59-7.51 (2H, m), 5.47 and 5.42 (1H, s),

4.59-4.43 (3H, m), 3.92-3.76 (1H, m), 3.72-3.68 (1H, m), 3.39-3.17 (2H, m), 3.29 (6H, m), 3.07-2.73 (2H, m), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 1.93-0.83 (11H, m)。



実施例 9 (13)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ  
 -2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミ  
 5 ド・塩酸塩



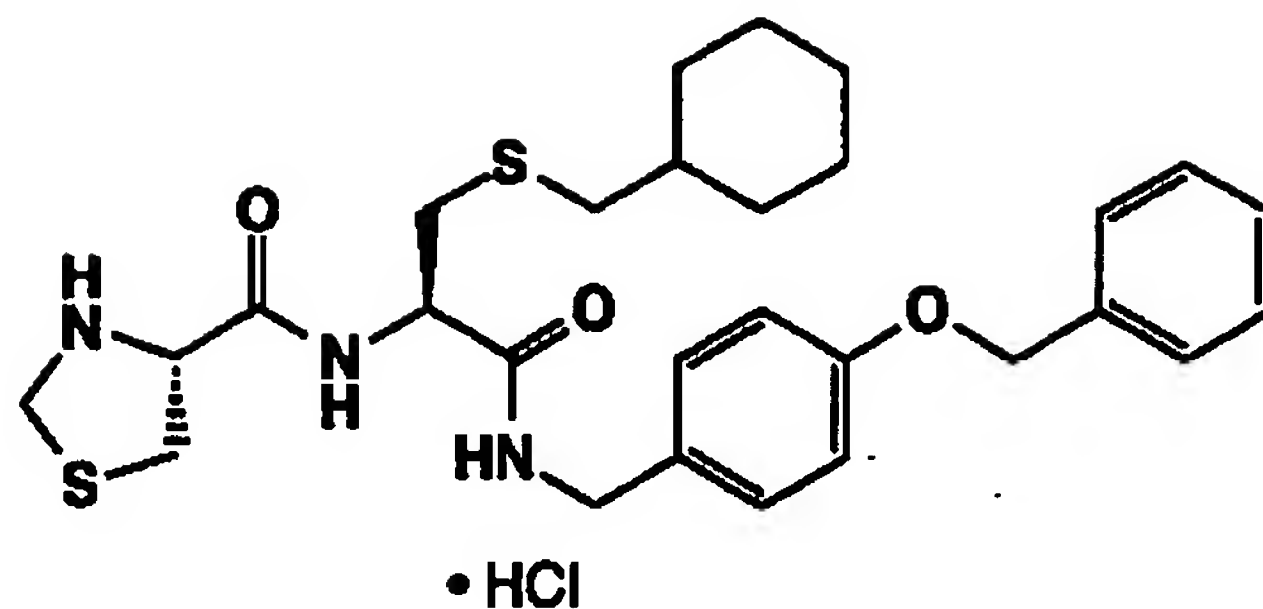
TLC: R<sub>f</sub> 0.65 (酢酸エチル);

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.71 (1H, t, J=5.7Hz), 7.36-7.28 (4H, m), 7.09 (1H, t, J=7.2Hz), 6.96-6.89 (4H, m), 4.59-4.51 (2H, m), 4.44-4.30 (4H, m), 3.55 (1H, dd, J=11.7, 7.5Hz), 3.24 (1H, dd, J=11.7, 6.9Hz), 2.93 (1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.81 (1H, dd, J=13.5, 7.5Hz), 2.46 (1H, dd, J=12.6, 6.9Hz), 2.42 (1H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 1.88-1.79 (2H, m), 1.74-1.61 (3H, m), 1.53-1.36 (1H, m), 1.31-1.08 (3H, m), 1.00-  
 15 0.88 (2H, m)。

実施例 9 (14)

(2R)-N-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチル  
 チオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパン  
 20 アミド・塩酸塩



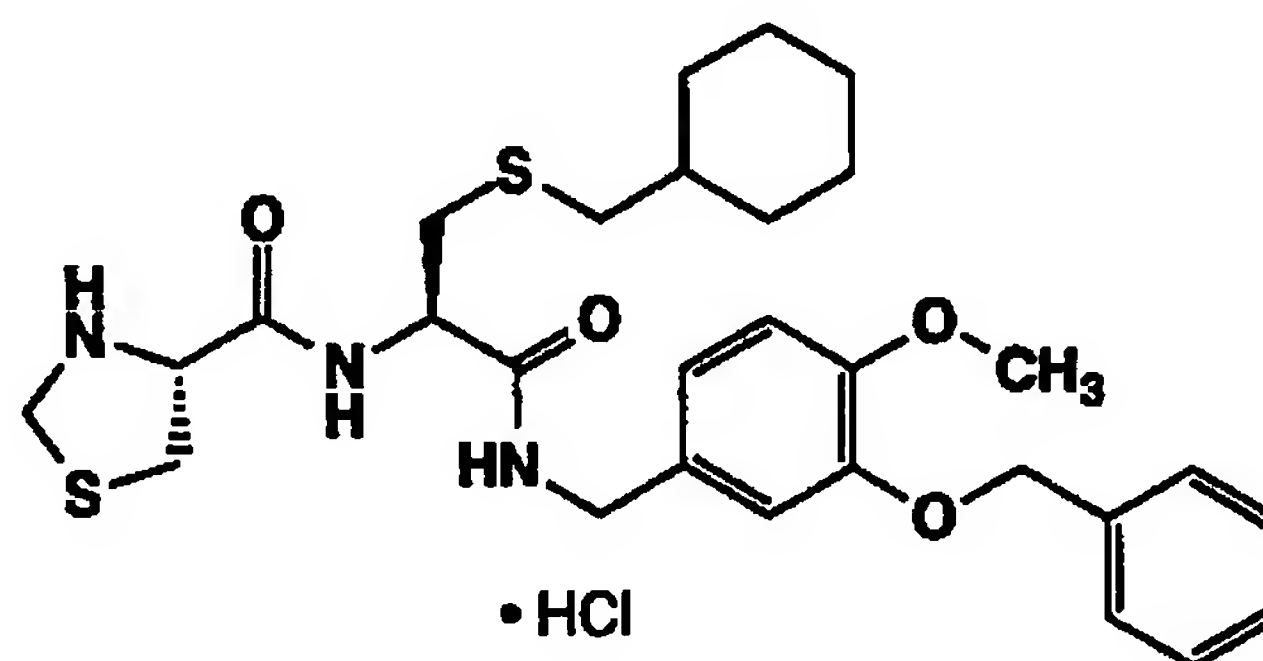


TLC : Rf 0.30 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.81 (1H, d, J=8.1Hz), 8.63 (1H, t, J=7.5Hz), 7.43-7.19 (7H, m), 6.95-6.69 (2H, m), 5.05 (2H, s), 4.60-4.25 (6H, m), 3.56 (1H, dd, J=12.3, 7.5Hz), 3.21 (1H, dd, J=12.3, 7.2Hz), 2.91 (1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.78 (1H, dd, J=13.8, 7.5Hz), 2.44 (1H, dd, J=12.6, 6.9Hz), 2.40 (1H, dd, J=12.6, 6.6Hz), 1.86-0.83 (11H, m)。

#### 10 実施例 9 (15)

(2R) -N-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩



15

TLC : Rf 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

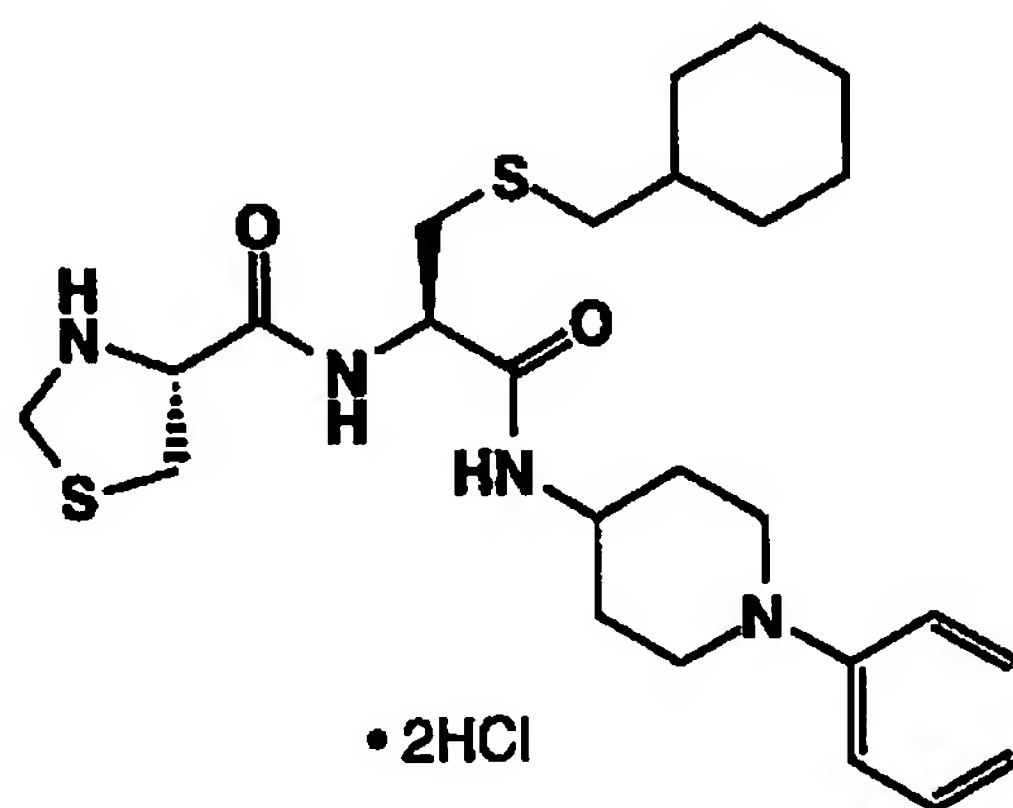
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.47-7.26 (m, 5H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2



Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J = 12.2, 7.4$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J = 12.2, 7.0$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 13.8, 6.6$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 13.8, 7.8$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.85-1.56 (m, 5H), 1.54-0.80 (m, 6H)。

### 実施例 9 (16)

(2R)-N-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシル  
メチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロ  
10 ロパンアミド・2塩酸塩



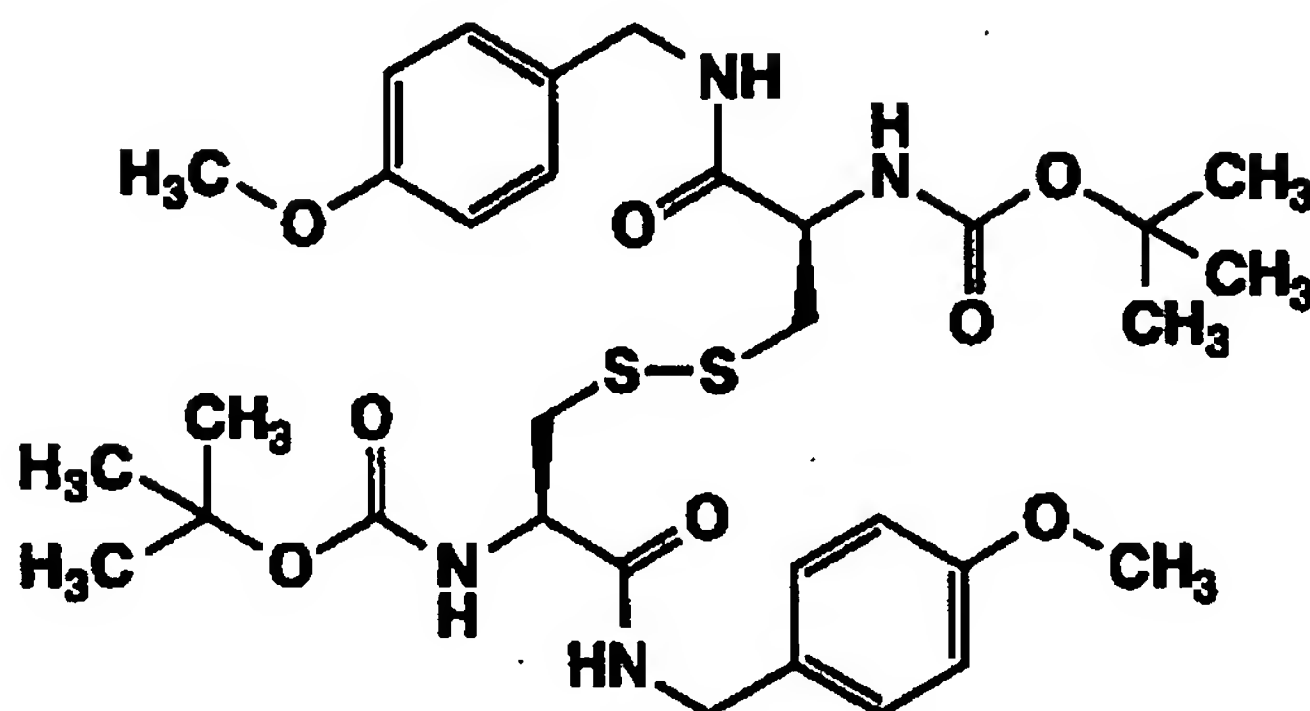
TLC:  $R_f$  0.26 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

15 NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.80-7.76 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 3H), 4.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.70 (br, 4H), 3.61 (dd,  $J = 12.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J = 12.0, 6.9$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 13.2, 6.6$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 13.2, 7.8$  Hz, 1H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.32-2.14 (m, 4H), 1.90-1.81 (br, 2H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 20 1H), 1.36-1.10 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 2H)。



参考例 5

ビス（（2 R）－2－（4－メトキシベンジルカルバモイル）－2－t－ブトキシカルボニルアミノエチル）ジスルフィド



5

ビス（（2 R）－カルボキシ－2－t－ブトキシカルボニルアミノエチル）ジスルフィド（5g）、4－メトキシベンジルアミン（3.7ml）および1－ヒドロキシベンゾトリアゾール（3.84g）を塩化メチレン（50ml）－DMF（10ml）混合溶媒に溶解し、氷冷下、EDC-HCl（5.45g）を加え、12時間攪拌した。反応混合溶液をクロロホルムで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物（8.15g）を得た。

TLC: Rf 0.16 (酢酸エチル: ヘキサン=1:2);

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.03 (2H, t, J=6.3Hz), 7.23-7.15 (4H, m), 6.87-6.80 (4H, m), 5.54 (2H, d, J=9.6Hz), 4.94-4.82 (2H, m), 4.46 (2H, dd, J=14.6, 6.2Hz), 4.30 (2H, dd, J=14.6, 5.8Hz), 3.78 (6H, s), 3.04-2.82 (4H, m), 1.26 (18H, s)。

参考例 6

20 （2 R）－N－（4－メトキシベンジル）－3－メルカプト－2－t－ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





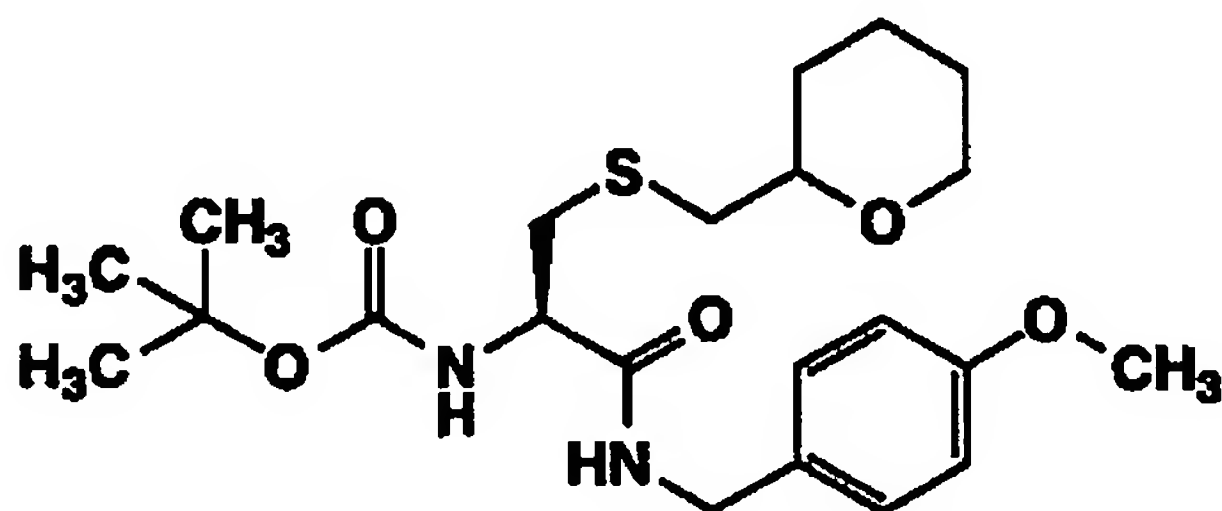
参考例 5 で製造した化合物 (315mg)、トリブチルホスフィン (103mg) およ  
 び酢酸 (15 滴) をジオキサン (8ml) - 水 (2ml) の混合溶媒に溶解し、3 日間、  
 5 室温で攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー (酢酸エチル：クロロホルム=1：19) で精製し、下記物性値を有  
 する標題化合物 (242mg) を得た。

TLC : Rf 0.47 (酢酸エチル：クロロホルム=1：4)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.24-7.16 (2H, m), 6.90-6.82 (2H, m), 6.70-6.51 (1H, m), 5.41  
 10 (1H, d, J=7.6Hz), 4.49-4.29 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.14 (1H, ddd, J=14.0, 7.8,  
 4.4Hz), 2.73 (1H, ddd, J=14.0, 10.2, 5.8Hz), 1.59-1.50 (1H, m), 1.43 (9H, s)。

#### 実施例 10

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (テトラヒドロピラン - 2 -  
 15 イル) メチルチオ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



参考例 6 で製造した化合物 (103mg)、2 - (プロモメチル) テトラヒドロピ  
 20 ラン (0.05ml)、炭酸カリウム (168mg) の DMF (5ml) 溶液を脱気後、15 時間  
 室温で攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物を 1N - 塩酸で希釈し、酢酸



エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：6）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（68mg）を得た。

5 TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル：クロロホルム＝1：4)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.28-7.20 (2H, m), 7.09-6.95 (1H, m), 6.90-6.82 (2H, m), 5.88-5.78 (1H, m), 4.42-4.38 (2H, m), 4.32-4.20 (1H, m), 3.96-3.76 (4H, m), 3.52-3.18 (2H, m), 3.13-3.01 (1H, m), 2.84-2.51 (3H, m), 1.88-1.74 (1H, m), 1.65-1.08 (14H, m)。

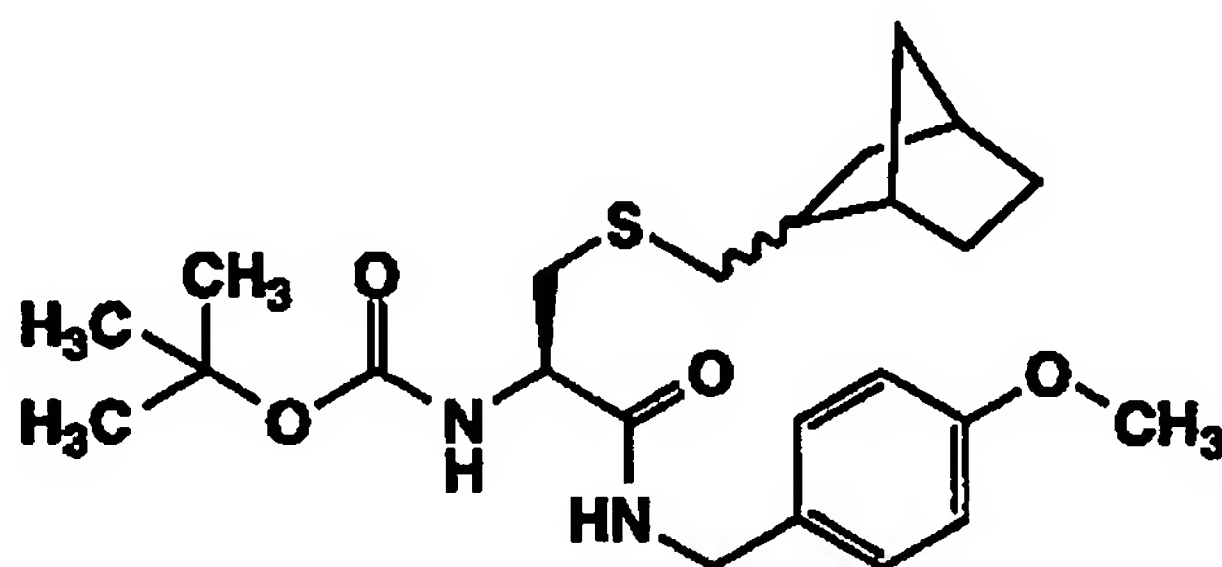
10

#### 実施例 10 (1) ～実施例 10 (11)

参考例 6 で製造した化合物を、実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 15 実施例 10 (1)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-(ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルメチルチオ) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



20

TLC: Rf 0.81 (酢酸エチル：クロロホルム＝1：4)；

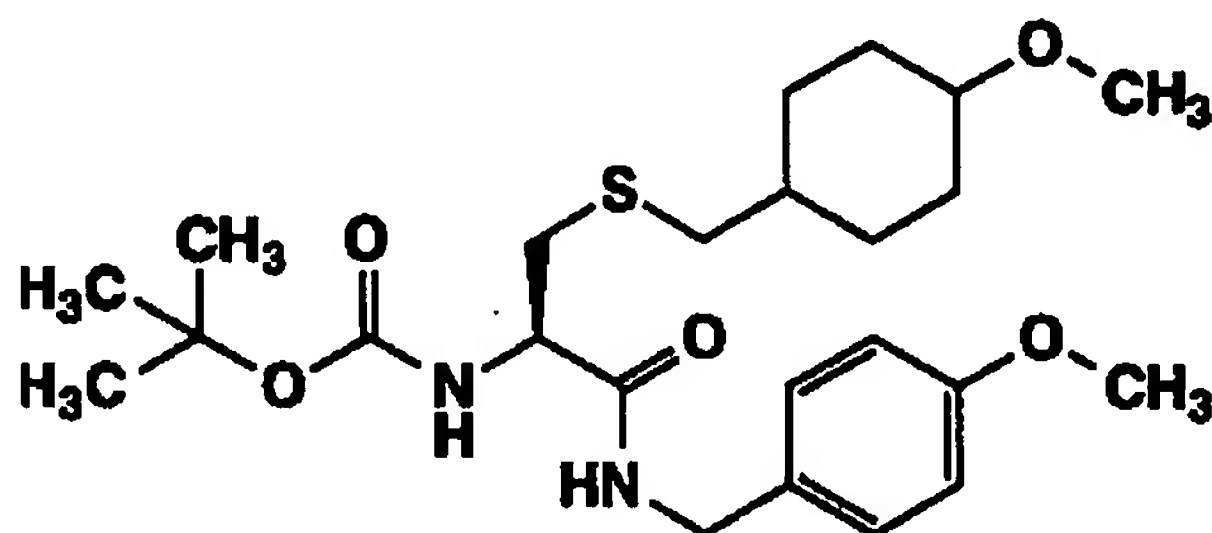
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.90-6.82 (2H, m), 6.68-6.58 (1H, m), 5.35



(1H, d, J=6.6Hz), 4.40 (2H, d, J=6.0Hz), 4.29-4.19 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.05-2.94 (1H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.65-2.25 (2H, m), 2.24-0.60 (20H, m)。

### 実施例 10 (2)

- 5 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (4 - メトキシシクロヘキシルメチルチオ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



- 10 (メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、単一物である。なお、この化合物は実施例 10 (3) の化合物の異性体に相当する。)

低極性体

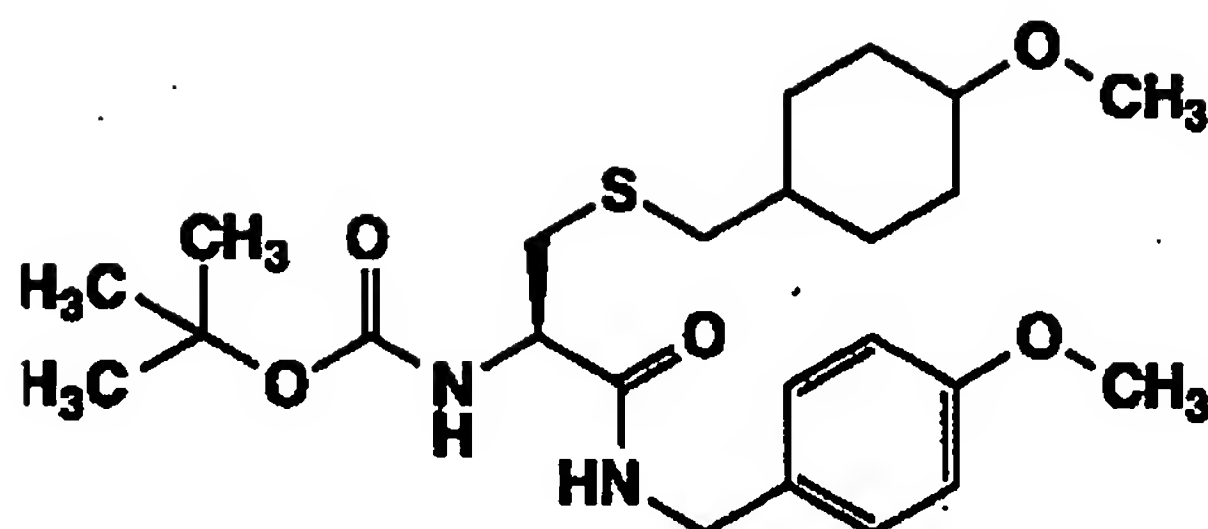
TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル: クロロホルム=1:4);

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25-7.17 (2H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 6.62 (1H, t, J=5.4Hz), 5.34 (1H, d, J=7.2Hz), 4.39 (2H, d, J=5.8Hz), 4.28-4.18 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.44-3.37 (1H, m), 3.29 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 2.82 (1H, dd, J=14.0, 7.0Hz), 2.53-2.37 (2H, m), 1.94-1.80 (2H, m), 1.68-1.20 (16H, m)。

### 20 実施例 10 (3)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (4 - メトキシシクロヘキシルメチルチオ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





(メトキシ基が置換しているシクロヘキシル環の相対配置は決定していないが、  
単一物である。なお、この化合物は実施例 10 (2) の化合物の異性体に相当  
5 する。)

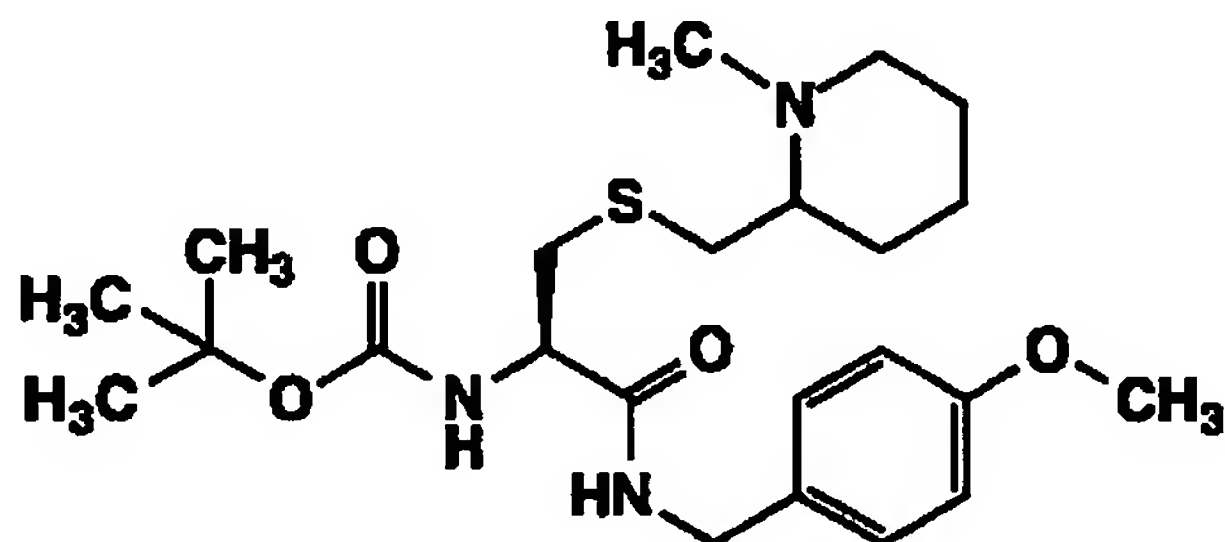
高極性体

TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル: クロロホルム = 1: 4);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25-7.17 (2H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 6.62 (1H, t, J=5.0Hz),  
5.34 (1H, d, J=7.8Hz), 4.39 (2H, d, J=5.8Hz), 4.28-4.18 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.34  
10 (3H, s), 3.14-2.93 (2H, m), 2.83 (1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.47 (1H, dd, J=12.8,  
7.0Hz), 2.40 (1H, dd, J=12.8, 6.8Hz), 2.13-1.98 (2H, m), 1.85-1.81 (2H, m), 1.54-  
0.84 (14H, m)。

#### 実施例 10 (4)

15 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (1 - メチルピペリジン - 2  
- イルメチルチオ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド





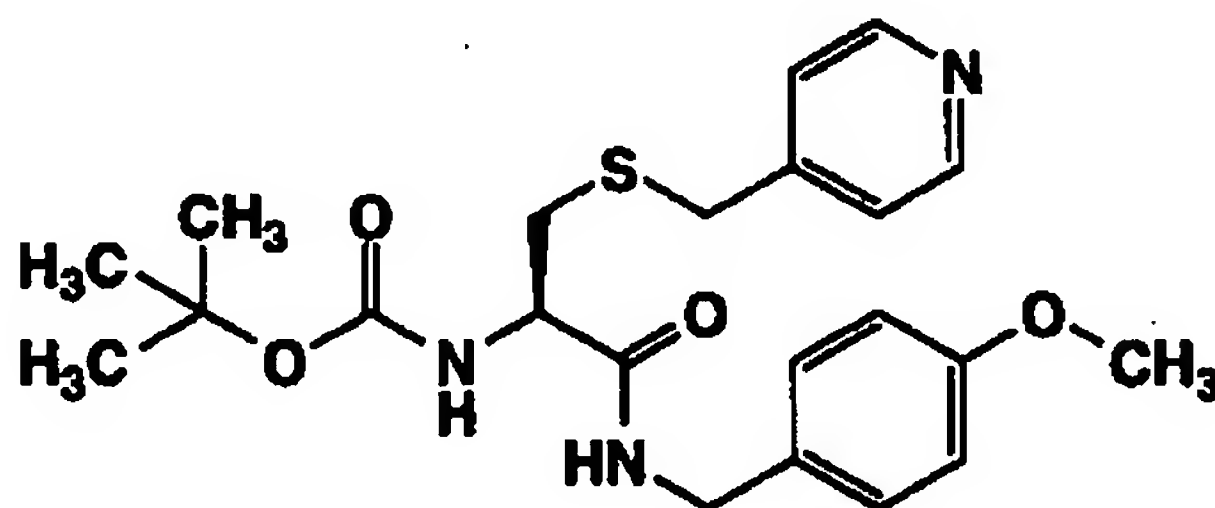
TLC: Rf 0.45 (メタノール: クロロホルム=1:9);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27-7.13 (2.5H, m), 6.89-6.74 (2.5H, m), 6.05 (0.5H, d, J=6.8Hz), 5.69 (0.5H, d, J=7.0Hz), 4.49-4.15 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.15-1.18 (25H, m)。

5

#### 実施例 10 (5)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-(ピリジン-4-イルメチルチオ)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



10

TLC: Rf 0.12 (酢酸エチル: クロロホルム=1:4);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54-8.51 (2H, m), 7.27-7.17 (4H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 6.58 (1H, t, J=5.4Hz), 5.30 (1H, d, J=7.6Hz), 4.39 (2H, d, J=5.4Hz), 4.32-4.22 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.70 (1H, d, J=13.8Hz), 3.62 (1H, d, J=13.8Hz), 2.89 (1H, dd, J=14.0, 5.6Hz), 2.76 (1H, dd, J=14.0, 6.6Hz), 1.43 (9H, s)。

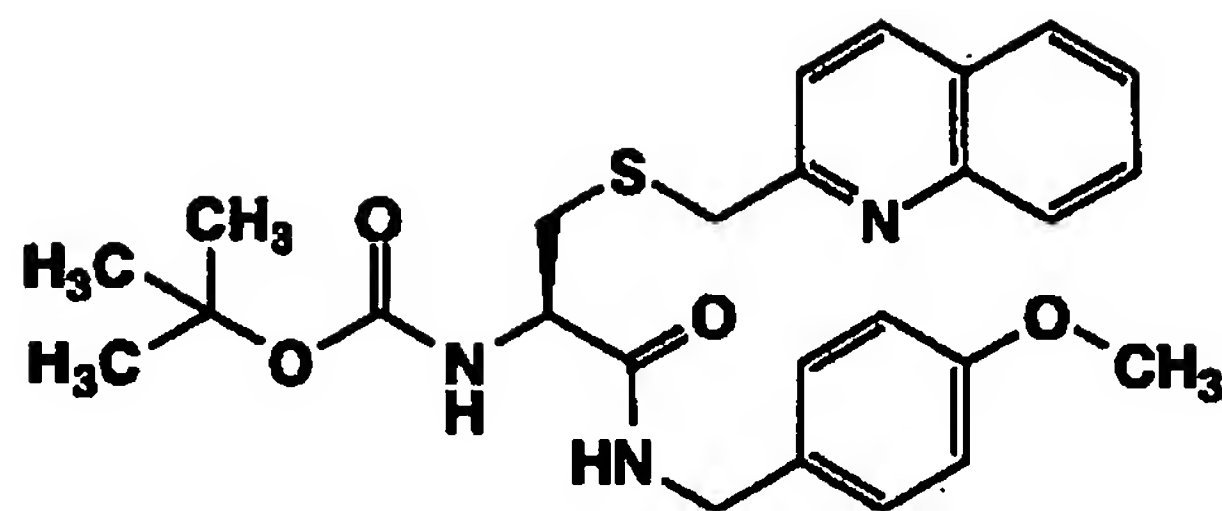
15

#### 実施例 10 (6)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-(キノリン-2-イルメチルチオ)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド

20



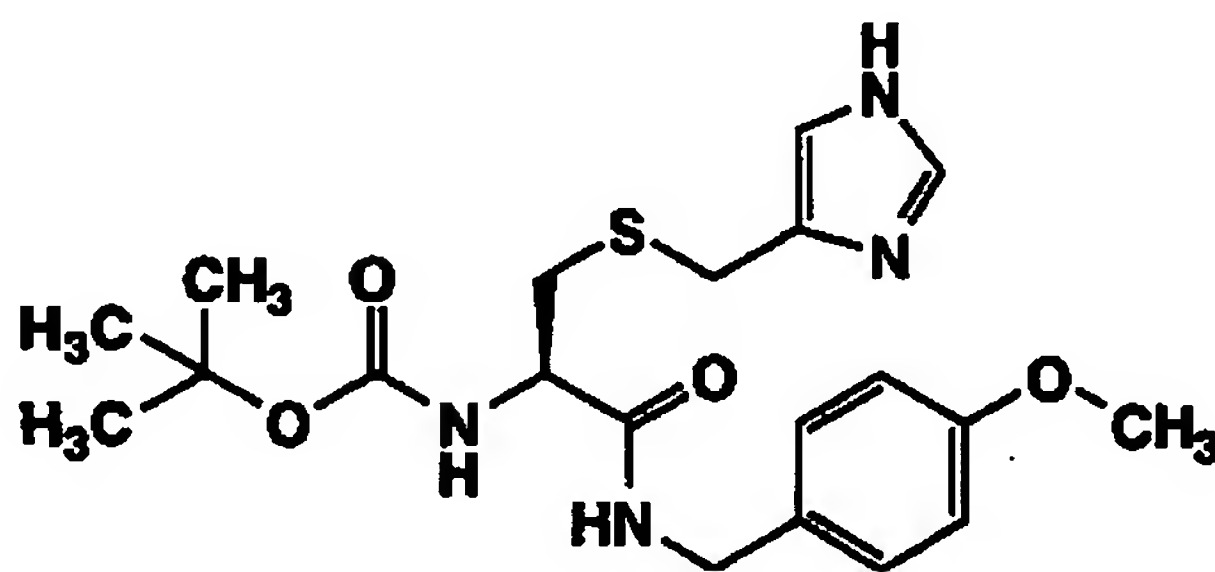


TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル : クロロホルム = 1 : 4) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.13 (1H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, d, J=8.2Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 7.68-7.43 (3H, m), 7.17-7.10 (2H, m), 7.05-6.90 (1H, m), 6.82-6.74 (2H, m), 6.19 (1H, d, J=7.8Hz), 4.51-4.36 (2H, m), 4.30 (1H, dd, J=11.4, 5.4Hz), 4.06 (2H, s), 3.78 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J=14.4, 6.6Hz), 2.79 (1H, dd, J=14.4, 5.8Hz), 1.43 (9H, s)。

#### 10 実施例 10 (7)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (イミダゾール - 4 - イルメチルチオ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



15

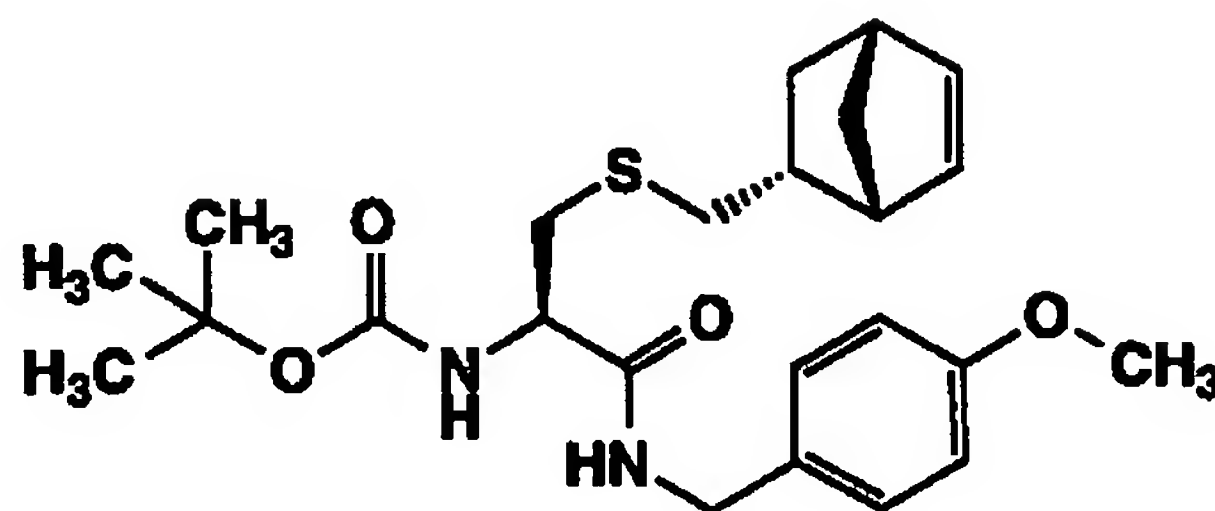
TLC: Rf 0.61 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.63 (1H, br. s), 7.34 (1H, s), 7.24-7.18 (2H, m), 6.90-6.81 (2H, m), 5.81 (1H, dd, J=7.6Hz), 4.46-4.30 (3H, m), 3.82-3.66 (5H, m), 2.96 (1H, d, J=14.2, 5.4Hz), 2.78 (1H, dd, J=14.2, 7.2Hz), 1.44 (9H, s)。



実施例 10 (8)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ( (1R, 4R, 5R) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2 - エン - 5 - イルメチルチオ ) - 2 - t - ブ  
5 トキシカルボニルアミノプロパンアミド



TLC : Rf 0.25 (酢酸エチル : クロロホルム = 1 : 19) ;

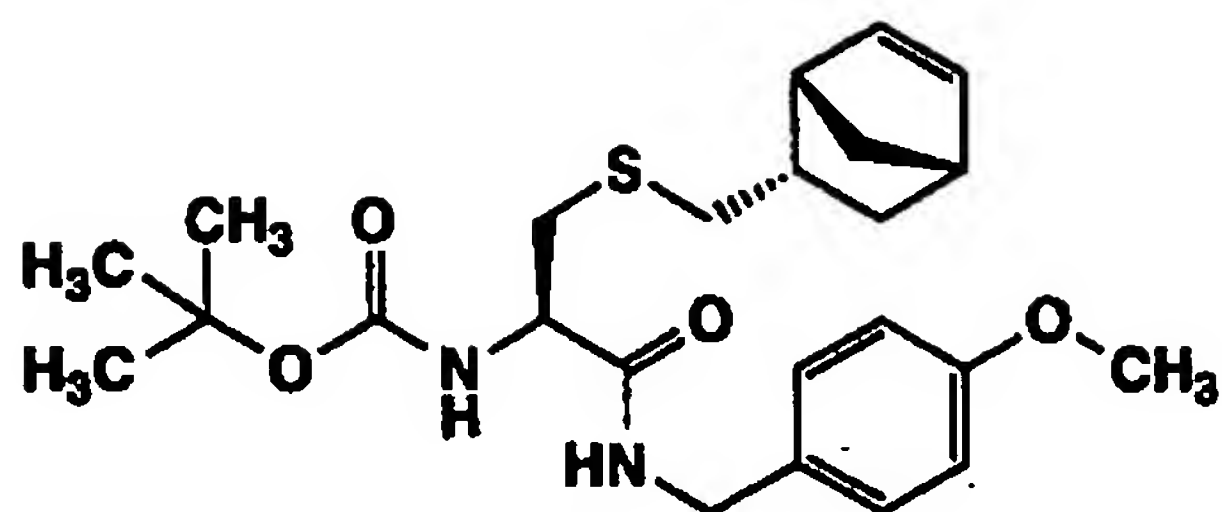
10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.27-7.16 (2H, m), 6.92-6.82 (2H, m), 6.67-6.55 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J=6, 3Hz), 5.92 (1H, dd, J=6, 3Hz), 5.33 (1H, d, J=7Hz), 4.39 (2H, d, J=6Hz), 4.29-4.16 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.91-2.75 (3H, m), 2.38-2.14 (3H, m), 1.98-1.82 (1H, m), 1.55-1.38 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.29-1.21 (1H, m), 0.63-0.52 (1H, m)。

15

実施例 10 (9)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ( (1S, 4S, 5S) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2 - エン - 5 - イルメチルチオ ) - 2 - t - ブ  
20 トキシカルボニルアミノプロパンアミド





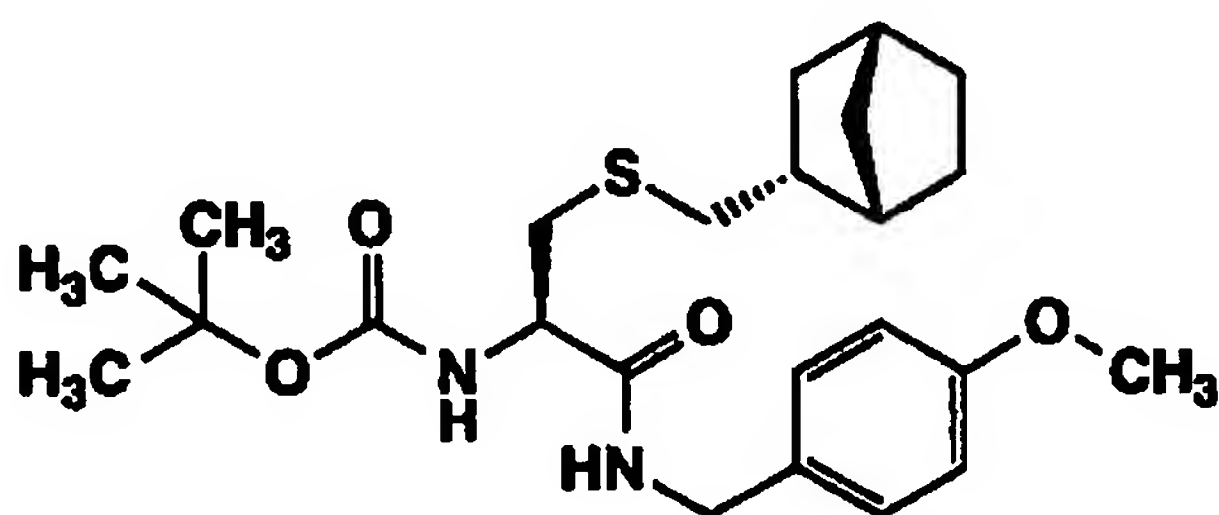
TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.27-7.17 (2H, m), 6.93-6.81 (2H, m), 6.70-6.55 (1H, m), 6.16

5 (1H, dd, J=6, 3Hz), 5.94 (1H, dd, J=6, 3Hz), 5.33 (1H, d, J=7Hz), 4.39 (2H, d, J=6Hz), 4.29-4.15 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.92-2.74 (3H, m), 2.37-2.13 (3H, m), 1.97-1.82 (1H, m), 1.55-1.38 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.29-1.20 (1H, m), 0.63-0.51 (1H, m)。

#### 10 実施例 10 (10)

(2R) - N - (4-メトキシベンジル) - 3 - ( (1S, 2R, 4R) - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イルメチルチオ ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



15

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.27-7.17 (2H, m), 6.93-6.83 (2H, m), 6.71-6.57 (1H, m), 5.35

(1H, d, J=7Hz), 4.40 (2H, d, J=6Hz), 4.32-4.19 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.99 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.86 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.58 (1H, dd, J=12, 8Hz), 2.55 (1H, dd, J=12,

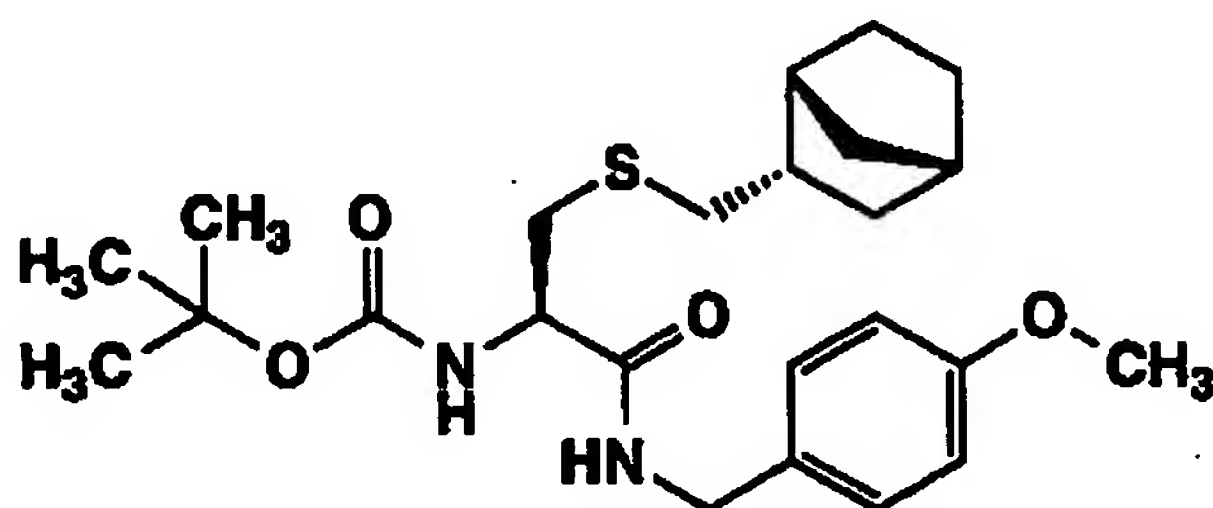
20



8Hz), 2.23-2.13 (2H, m), 2.13-1.88 (1H, m), 1.88-1.70 (1H, m), 1.64-1.18 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.16-1.01 (1H, m), 0.66 (1H, ddd, J=12, 5, 2Hz)。

### 実施例 10 (11)

- 5 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ( (1R, 2S, 4S) - ビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イルメチルチオ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



10

TLC : Rf 0.23 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) ;

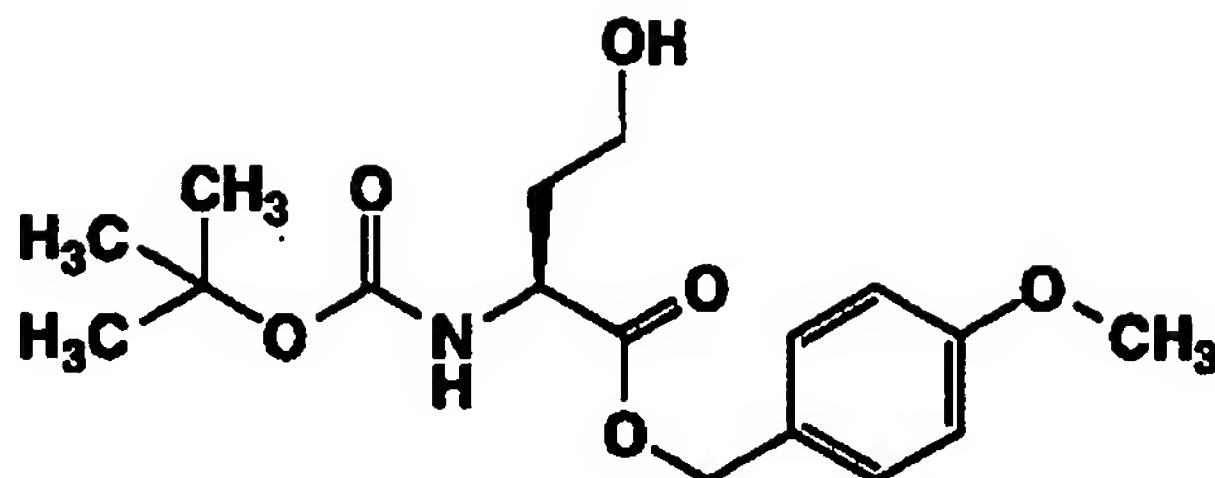
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.27-7.16 (2H, m), 6.93-6.81 (2H, m), 6.73-6.57 (1H, m), 5.36 (1H, d, J=7Hz), 4.40 (2H, d, J=6Hz), 4.31-4.18 (1H, m), 3.81 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.87 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.58 (1H, dd, J=12, 8Hz), 2.55 (1H, dd, J=12, 8Hz), 2.24-2.13 (2H, m), 2.10-1.88 (1H, m), 1.87-1.69 (1H, m), 1.60-1.20 (5H, m), 1.43 (9H, s), 1.16-1.01 (1H, m), 0.66 (1H, ddd, J=12, 5, 2Hz)。

15

### 参考例 7

- (2S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4  
20 - メトキシベンジルエステル





- (2S) - 3 - カルボキシー - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル・ジシクロヘキシルアミン塩 (1350mg)、
- 5 N - メチルモルホリン (0.32ml) のテトラヒドロフラン (6ml) 溶液に、氷冷下でクロロギ酸イソブチル (0.35ml) を滴下し、45 分間攪拌した。反応混合溶液をセライトでろ過し、ろ液に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (229mg) を加え、メタノール (1.2ml) を 1 時間かけて滴下した。反応混合溶液に 1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮した。残
- 10 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (180mg) を得た。

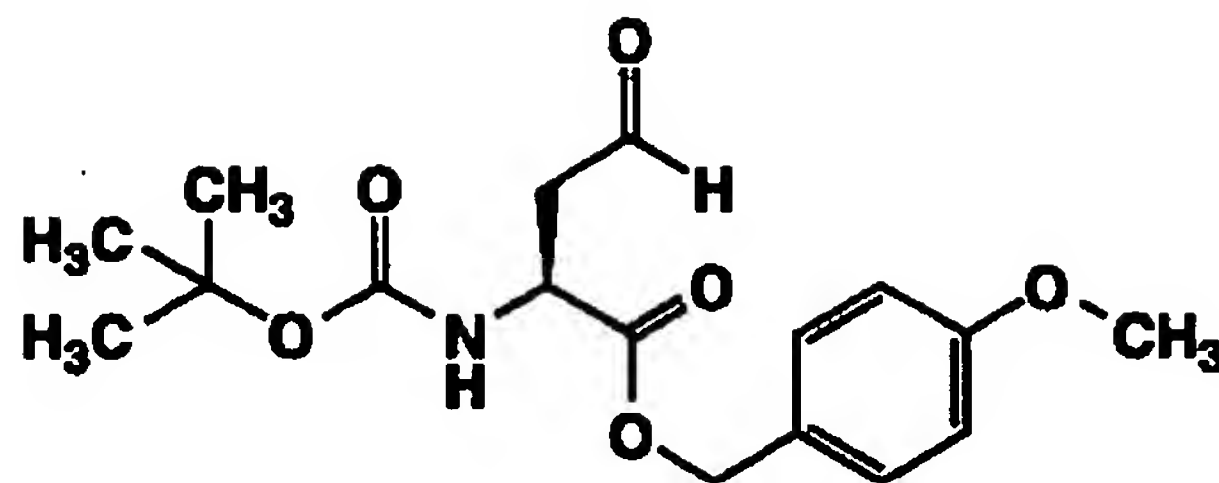
TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (メタノール：クロロホルム=1：9)；

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.30 (2H, d, J=8.7Hz), 6.89 (2H, d, J=8.7Hz), 5.38 (1H, brd, J=8.4Hz), 5.13 (2H, s), 4.55-4.43 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.75-3.55 (2H, m), 3.24-
- 15 3.05 (1H, m), 2.23-2.06 (1H, m), 1.69-1.56 (1H, m)。

#### 参考例 8

(2S) - 3 - ホルミル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル

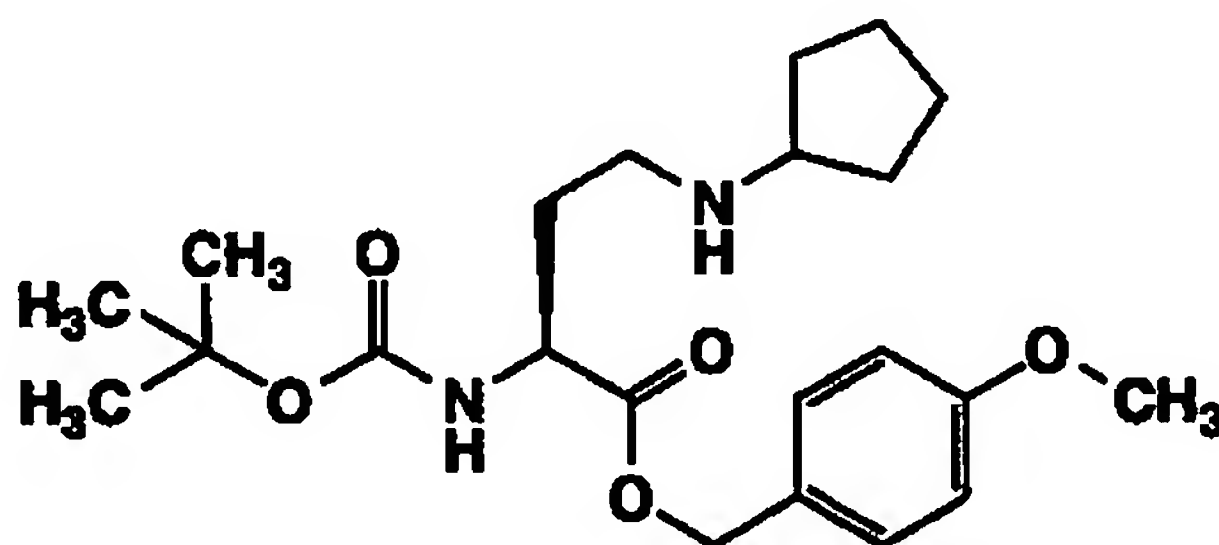




参考例 7 で製造した化合物 (162mg) およびトリエチルアミン (0.40ml) を塩化メチレン (4ml) – ジメチルスルホキシド (4ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷  
 5 下、三酸化硫黄・ピリジン錯体 (228mg) を加え、室温まで昇温した。反応混合溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた標題化合物 (180mg) は精製せずに次の反応に用いた。

#### 10 実施例 11

(2S) – 4 – シクロペンチルアミノ – 2 – t – ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4 – メトキシベンジルエステル



15

参考例 8 で製造した化合物 (180mg)、シクロペンチルアミン (0.10ml) および酢酸 (0.04ml) のメタノール (5ml) 溶液に、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム (74mg) を加え、氷冷下で 6.5 時間攪拌し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合溶液を水で希釈し、メタノールを減圧下で除去し、水層を酢酸エチル  
 20 で抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで



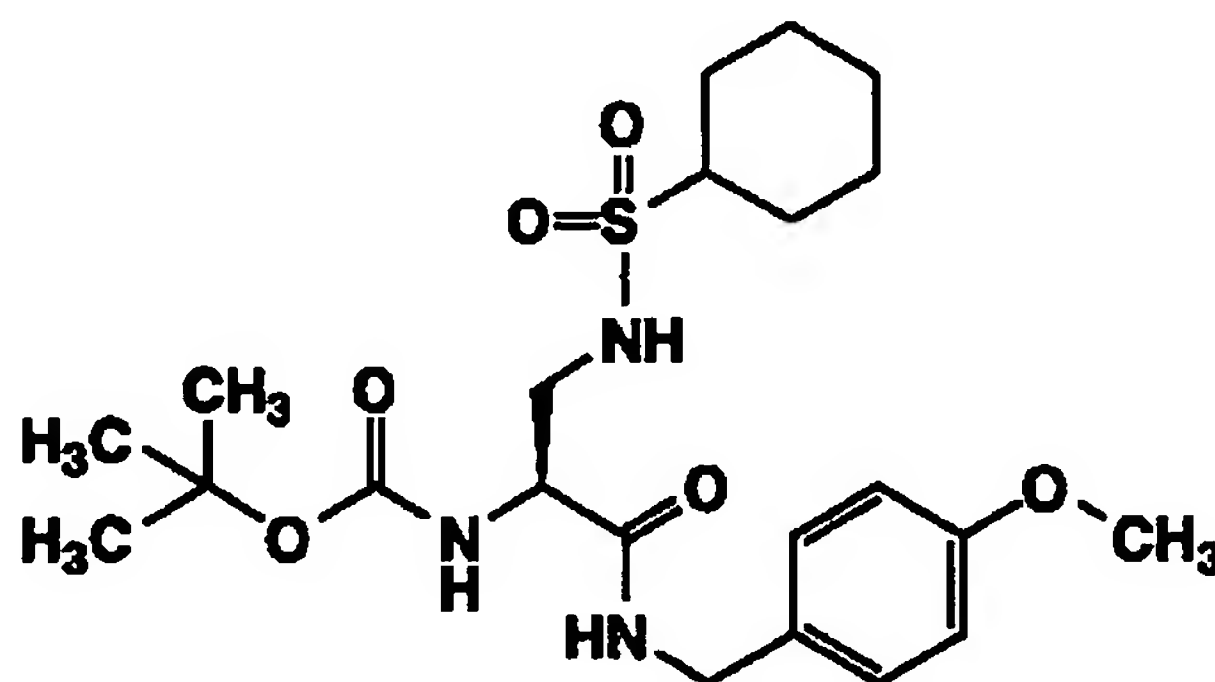
乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：1）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（35mg）を得た。

TLC: Rf 0.17 (メタノール：クロロホルム＝1：9)；

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.31 (2H, d, J=8.4Hz), 6.89 (2H, d, J=8.4Hz), 5.17 (1H, d, J=11.8Hz), 5.04 (1H, d, J=11.8Hz), 4.26-4.14 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.27-3.12 (1H, m), 2.77 (2H, t, J=6.2Hz), 2.12-1.49 (10H, m), 1.42 (9H, s)。

### 実施例 1 2

- 10 (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルスルホニルアミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



- 15 (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド (98mg) をピリジン (3ml) -塩化メチレン (5ml) の混合溶媒に溶解し、氷冷下でシクロヘキシルスルホニルクロリド (166mg) を加え、ジメチルアミノピリジン (3mg) を加え、1 時間攪拌した。反応混合溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (25mg) を得た。
- 20

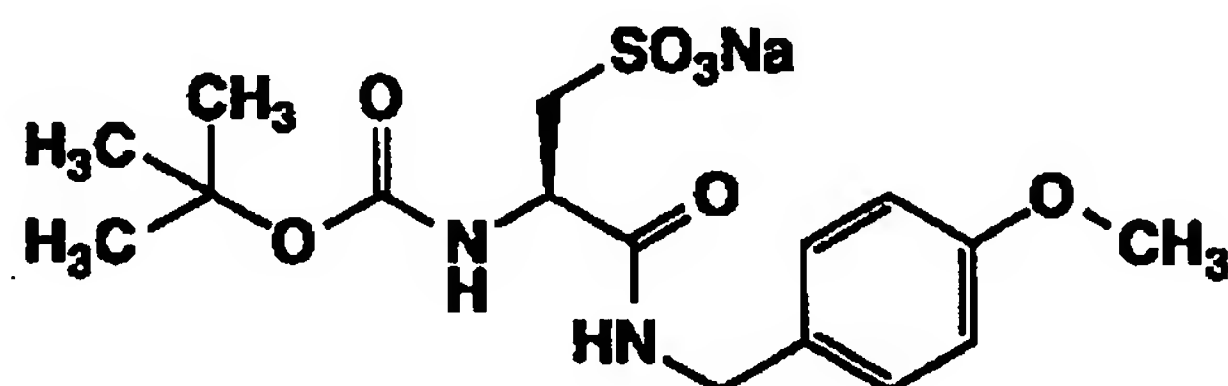


TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22-7.14 (2H, m), 7.12-7.00 (1H, m), 6.89-6.81 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=7.2Hz), 5.34-5.20 (1H, m), 4.46-4.21 (3H, m), 3.79 (3H, s), 3.60 (1H, dt, J=14.0, 4.8Hz), 3.38 (1H, ddd, J=14.0, 8.6, 4.2Hz), 2.97-2.82 (1H, m), 2.24-1.08 (19H, m)。

### 参考例 9

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(4-メトキシベンジルカルバモイル)エタンスルホン酸ナトリウム



(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-カルボキシエタンスルホン酸ナトリウム (893mg) および p-ニトロフェノール (470mg) の DMF (15ml) 溶液に氷冷下で、ジシクロヘキシルカルボジイミド (823mg) を加え、30 分間攪拌した。反応混合溶液を 5℃ で 4 日間放置した。反応混合溶液に酢酸を加えて過剰のジシクロヘキシルカルボジイミドを処理し、ろ過を行なった。ろ液を濃縮した。残留物の DMF (10ml) 溶液に、氷冷下で 4-メトキシベンジルアミン (0.40ml) を加え、2 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物を水で希釈した。水層を酢酸エチルで洗浄後、水層の溶媒を減圧下留去し、下記物性値を有する本発明化合物 (610mg) を得た。

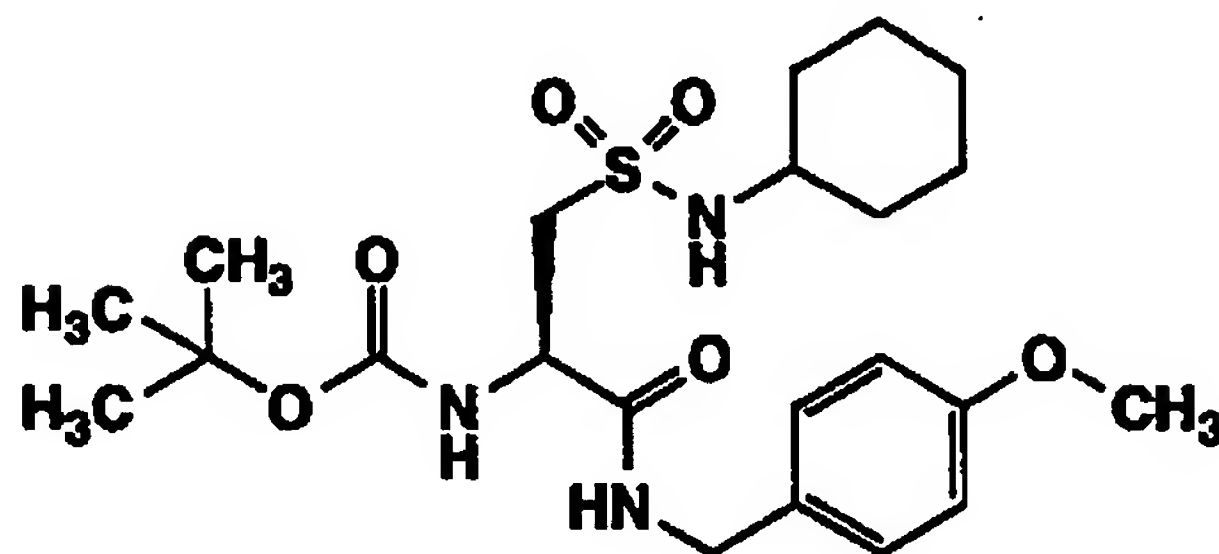
TLC: Rf 0.33 (メタノール:クロロホルム=1:4);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.24-7.18 (2H, m), 6.87-6.81 (2H, m), 4.42-4.21 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.22-3.16 (2H, m), 1.41 (9H, s)。



実施例 1 3

(2R) -N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルスルファモイル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



5

トリフェニルホスフィン (127mg) の塩化メチレン (1ml) 溶液に氷冷下、スルフリルクロリド (0.045ml) を滴下し、室温まで昇温しながら攪拌した。反応混合溶液に参考例 9 で製造した化合物 (100mg) の塩化メチレン (2ml) 溶液を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合溶液にシクロヘキシルアミン (0.14ml) およびトリエチルアミン (0.17ml) の混合物を加え、1 時間攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を 1N 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (15mg) を得た。

15

TLC: R<sub>f</sub> 0.56 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1)；

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.24-7.15 (2H, m), 6.90-6.81 (3H, m), 5.72 (1H, d, J=8.4Hz), 4.75 (1H, d, J=7.4Hz), 4.69-4.60 (1H, m), 4.43 (1H, dd, J=14.0, 5.4Hz), 4.33 (1H, dd, J=14.0, 5.8Hz), 3.79 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 3.50 (1H, dd, J=15.0, 4.8Hz), 3.38-3.19 (1H, m), 2.04-1.08 (19H, m)。

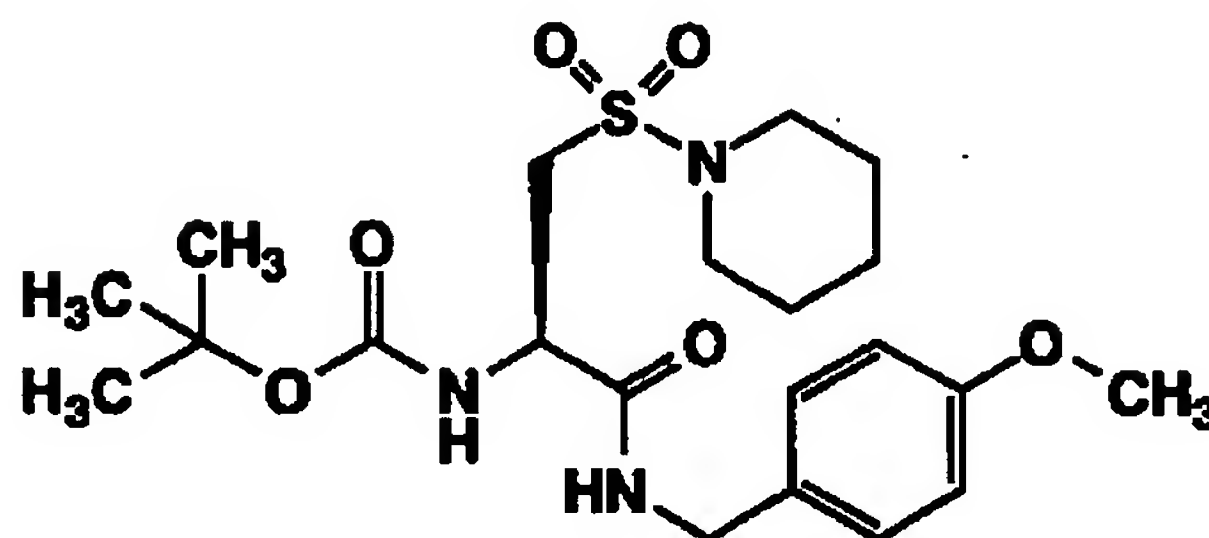
20

実施例 1 3 (1)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル)-3-(ピペリジン-1-イルスル



(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド



5

参考例 9 で製造した化合物を、実施例 13 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

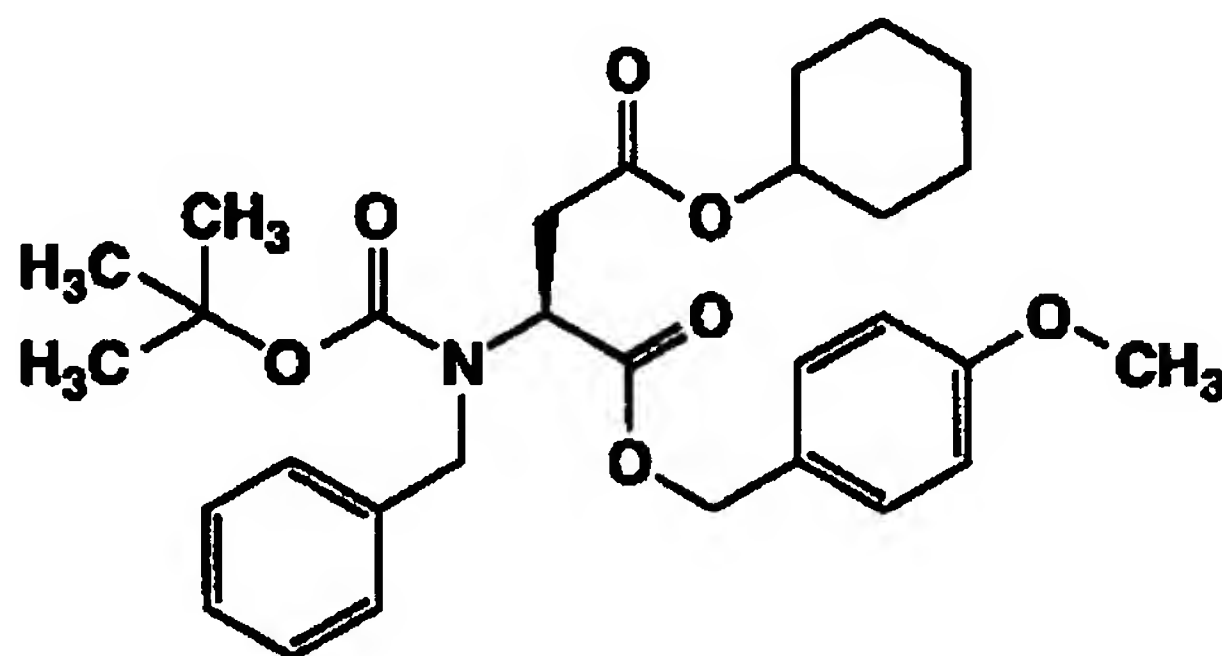
TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25-7.17 (2H, m), 6.89-6.82 (3H, m), 5.64 (1H, d, J=7.4Hz),

10 4.61-4.51 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J=15.0, 6.2Hz), 4.35 (1H, dd, J=15.0, 5.4Hz), 3.79 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J=13.2, 5.8Hz), 3.39 (1H, dd, J=13.2, 5.4Hz), 3.26-3.21 (4H, m), 1.75-1.50 (6H, m), 1.44 (9H, s)。

#### 実施例 14

15 (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (N - ベンジル - N - t - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル





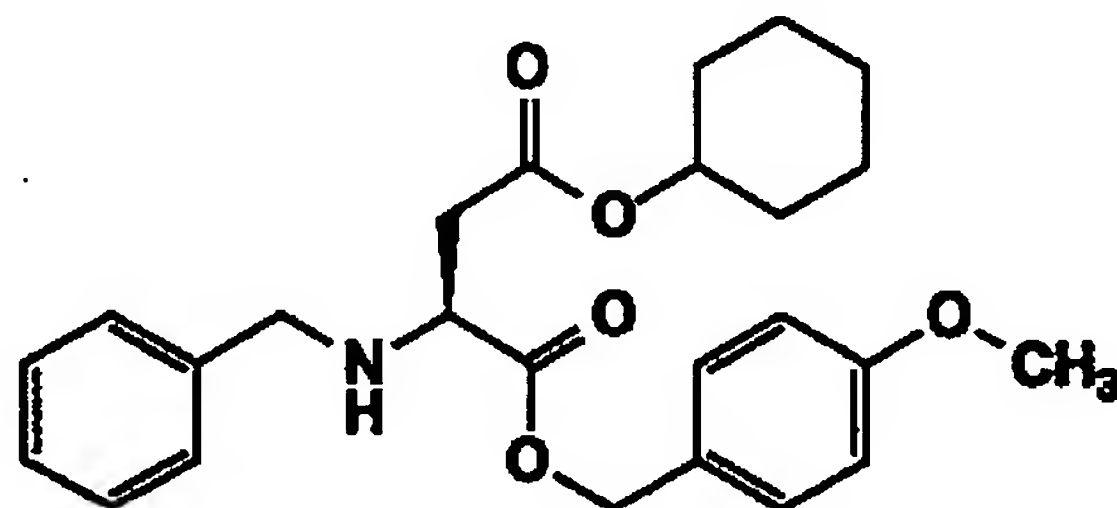
実施例 2 (4) で製造された化合物 (122mg) の DMF (3ml) 溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム (60%、13mg) を加え、0℃で 30 分間撹拌した。反応混合溶液にベンジルブロミド (37  $\mu$  l) を加え、0℃で 3 時間撹拌した。反応混合溶液に 1N 塩酸を加えて希酸性にした後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：8) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (52mg) を得た。

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル：ヘキサン=1：4)；

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.14 (7H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 5.10-4.25 (6H, m), 3.81 (3H, s), 3.25-3.03 (1H, m), 2.72-2.46 (1H, m), 1.84-1.22 (19H, m)。

#### 実施例 1 5

(2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル



実施例 1 4 で製造した化合物 (115mg) のエーテル (0.5ml) 溶液に p - トルエンスルホン酸・1 水和物 (42mg) を加え、室温で 19 時間撹拌した。反応混合溶液をエーテルで洗浄した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (89mg) を得た。

TLC: Rf 0.63 (酢酸エチル：ヘキサン=1：2)；



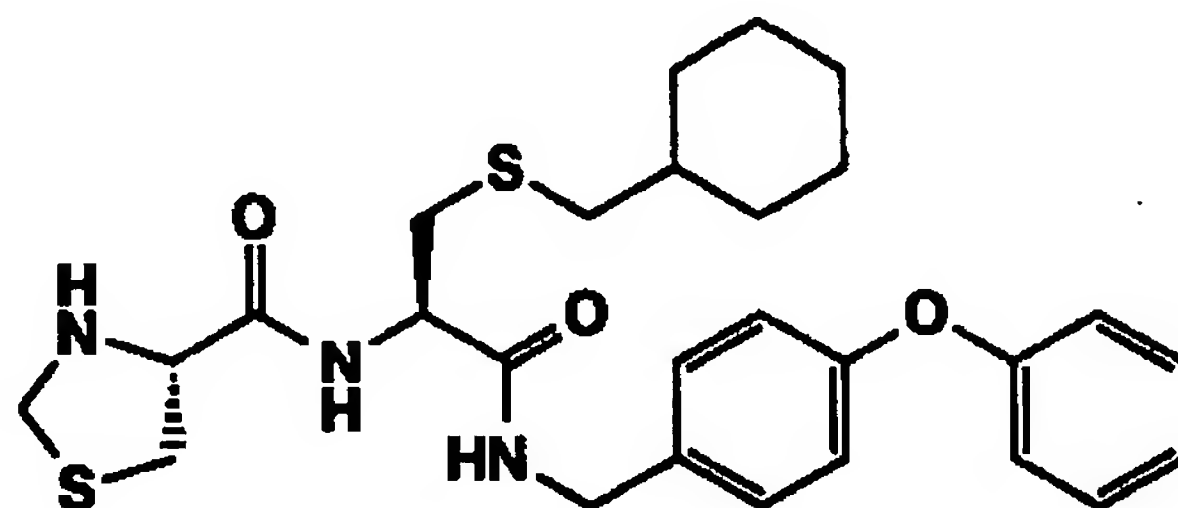
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.22 (7H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.80-4.66 (1H, m), 3.85 (1H, d, J=12.8Hz), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, d, J=12.8Hz), 3.68 (1H, dd, J=6.8, 6.2Hz), 2.73 (1H, dd, J=15.8, 6.2Hz), 2.63 (1H, dd, J=15.8, 6.8Hz), 1.95 (1H, br. s), 1.84-1.19 (10H, m)。

5

### 実施例 16

(2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミ  
ド

10



実施例 9 (13) で製造した化合物 (107mg) の酢酸エチル (10ml) 溶液を飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5ml) および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸  
15 マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (96mg) を  
得た。

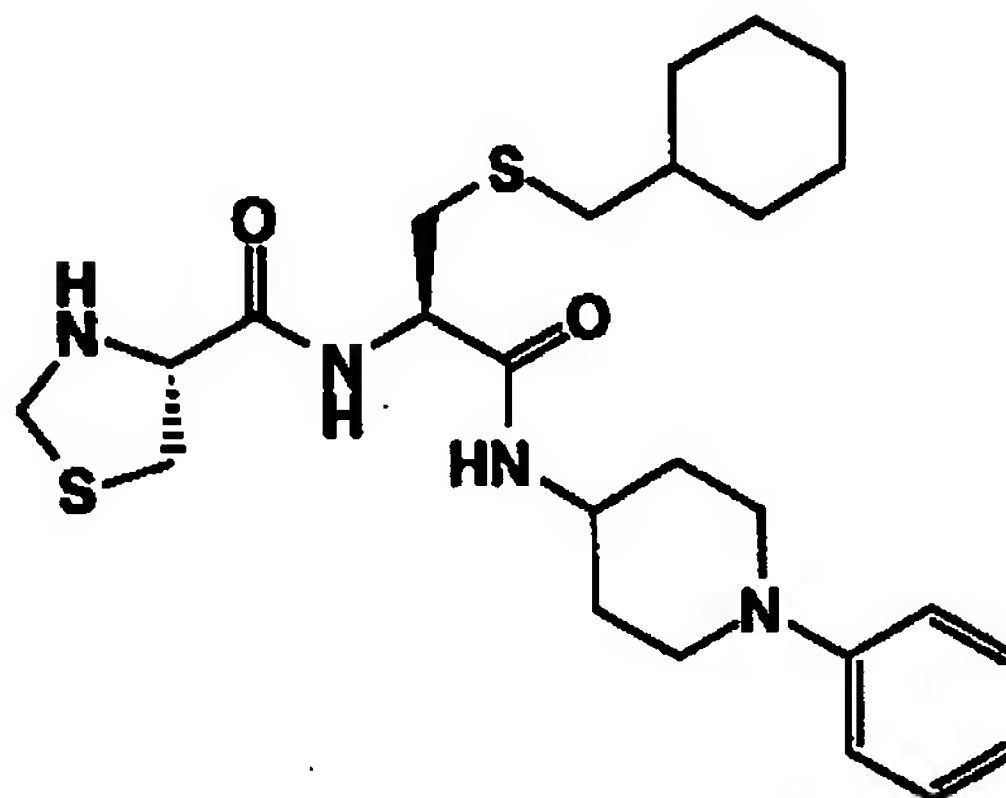
TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H),  
7.14-7.08 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 4H), 6.84-6.80 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 3H), 4.26 (d,  
20 J = 9.9 Hz, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 11.1, 4.2  
Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 13.8, 6.3 Hz, 2H), 2.83 (dd, J  
= 13.8, 7.2 Hz, m), 2.45 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 1H),  
1.29-1.05 (3H, m), 0.98-0.85 (m, 2H)。



実施例 16 (1)

(2R) -N-(1-フェニルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシル  
 メチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プ  
 5 ロパンアミド



実施例 9 (16) で製造した化合物を実施例 16 と同様の目的の操作に付す  
 10 ことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H),  
 6.88-6.83 (m, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.27 (d,  
 J = 9.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.00-3.88  
 15 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 11.1, 7.8  
 Hz, 1H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.79 (dd, J = 13.8, 7.5 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 6.9 Hz, 2H),  
 2.08-1.98 (m, 2H), 1.84-1.39 (m, 8H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

実施例 17 ~ 実施例 17 (16)

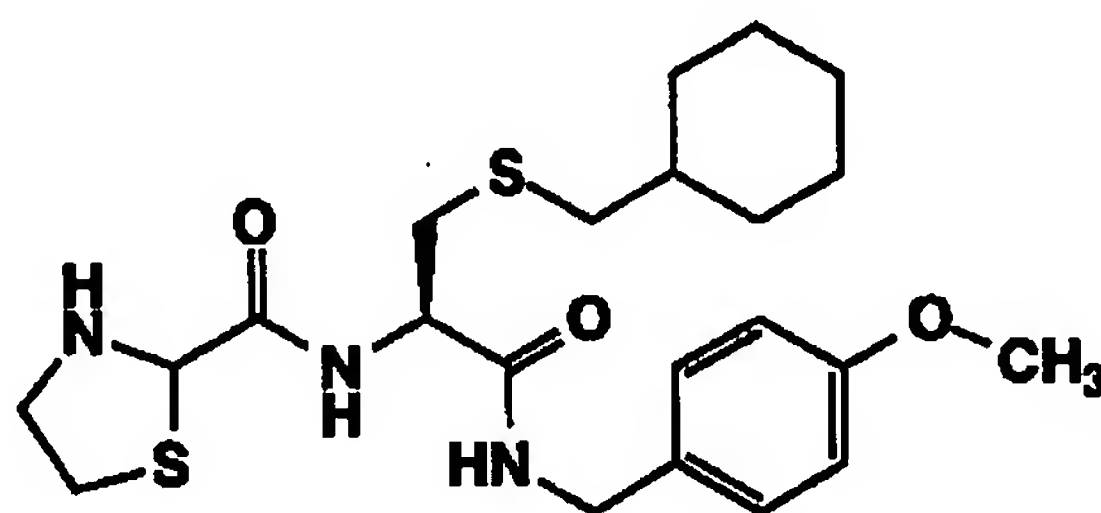
20 実施例 6 (36)、実施例 6 (44)、実施例 6 (49)、実施例 6 (60)、  
 実施例 6 (61)、実施例 6 (69)、実施例 6 (74) ~ 実施例 6 (83)



および実施例 6 (86) で製造した化合物を、実施例 9 → 実施例 16 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

### 実施例 17

- 5 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (2RS) - チアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン: メタノール = 19:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.27-7.17 (2H, m), 6.92-6.82 (2H, m), 5.01 and 4.98 (1H, s), 4.49 and 4.48 (1H, t, J=7Hz), 4.34 (1H, d, J=15Hz), 4.28 (1H, d, J=15Hz), 3.77 (3H, s), 3.48-3.02 (2H, m), 3.00-2.71 (4H, m), 2.41 and 2.39 (2H, d, J=7Hz), 1.90-0.78

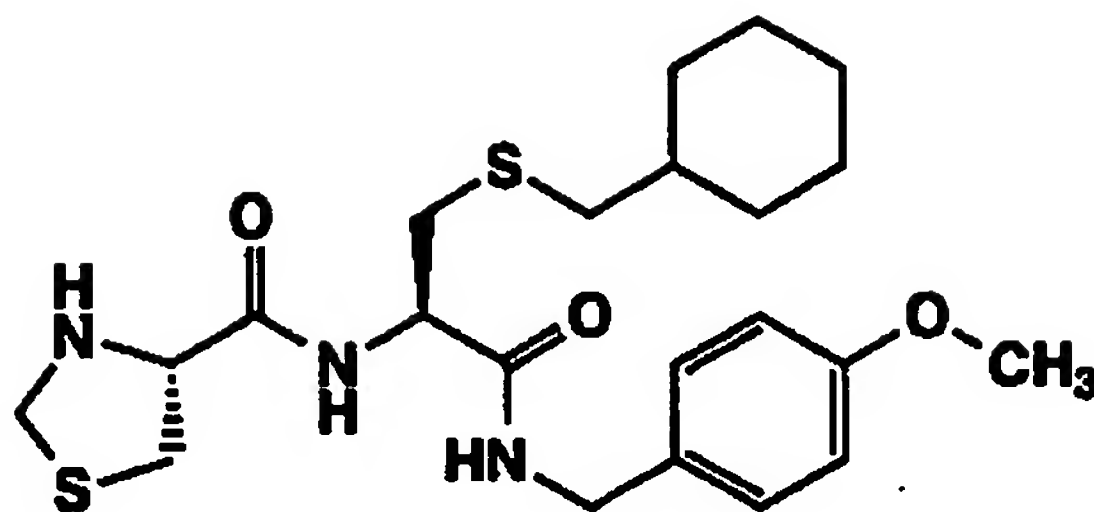
15 (11H, m)。

### 実施例 17 (1)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド

20





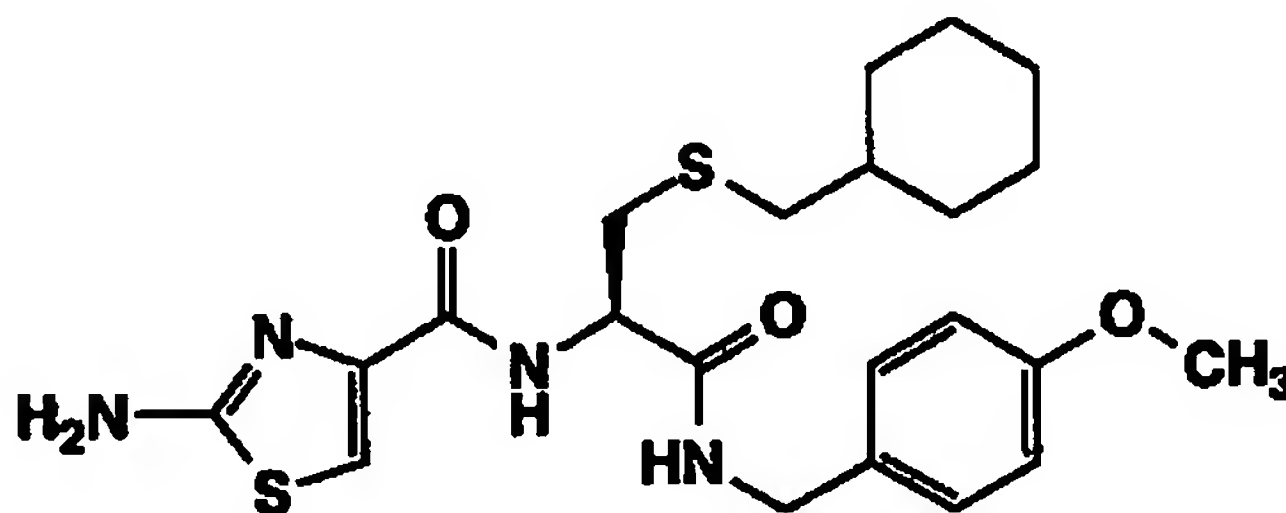
TLC: Rf 0.59 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.87 (1H, d, J=8Hz), 7.25-7.18 (2H, m), 6.90-6.83 (2H, m),

5 6.78-6.70 (1H, m), 4.48-4.31 (3H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 4.20-4.12 (1H, m), 4.10-4.00 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.41 (1H, dd, J=11, 4Hz), 3.10 (1H, dd, J=11, 8Hz), 2.92 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.83 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.50-2.38 (1H, b), 2.44 (2H, d, J=7Hz), 1.85-1.55 (5H, m), 1.50-1.35 (1H, m), 1.31-1.03 (3H, m), 0.98-0.84 (2H, m)。

#### 10 実施例 17 (2)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(2-アミノチアゾール-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.30 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

(CDCl<sub>3</sub>+3drops of CD<sub>3</sub>OD): δ 7.33 (1H, s), 7.27-7.17 (2H, m), 6.90-6.80 (2H, m),

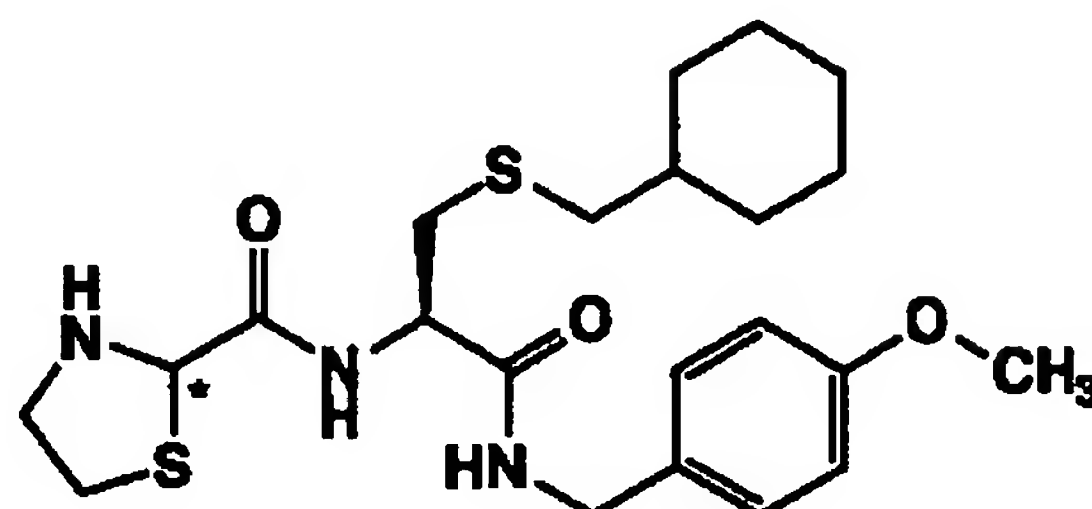
4.64 (1H, t, J=6Hz), 4.41 (1H, d, J=15Hz), 4.35 (1H, d, J=15Hz), 3.80 (3H, s), 3.08-2.84 (2H, m), 2.44 (2H, d, J=7Hz), 1.87-0.78 (11H, m)。

20



実施例 17 (3)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - (チアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



5

(\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

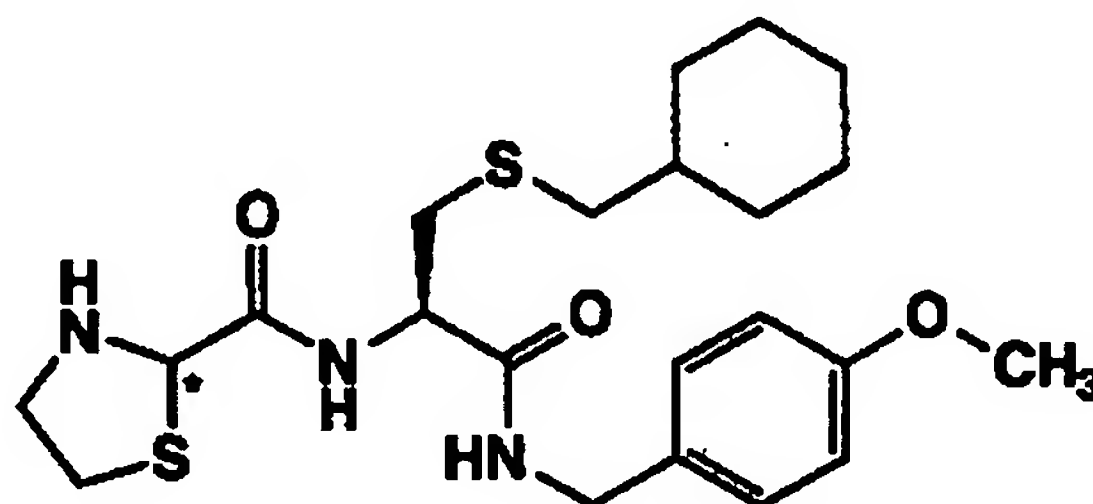
$[\alpha]_D = -71.7$  (c 0.21,  $\text{CHCl}_3$ );

TLC: Rf 0.27 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2);

- 10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.80-6.73 (1H, br), 4.99 (1H, s), 4.50-4.38 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.51-3.40 (1H, m), 3.15-2.94 (3H, m), 2.88-2.75 (2H, m), 2.44 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.83-1.30 (6H, m), 1.28-0.78 (5H, m)。

15 実施例 17 (4)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
2 - (チアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド





(\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

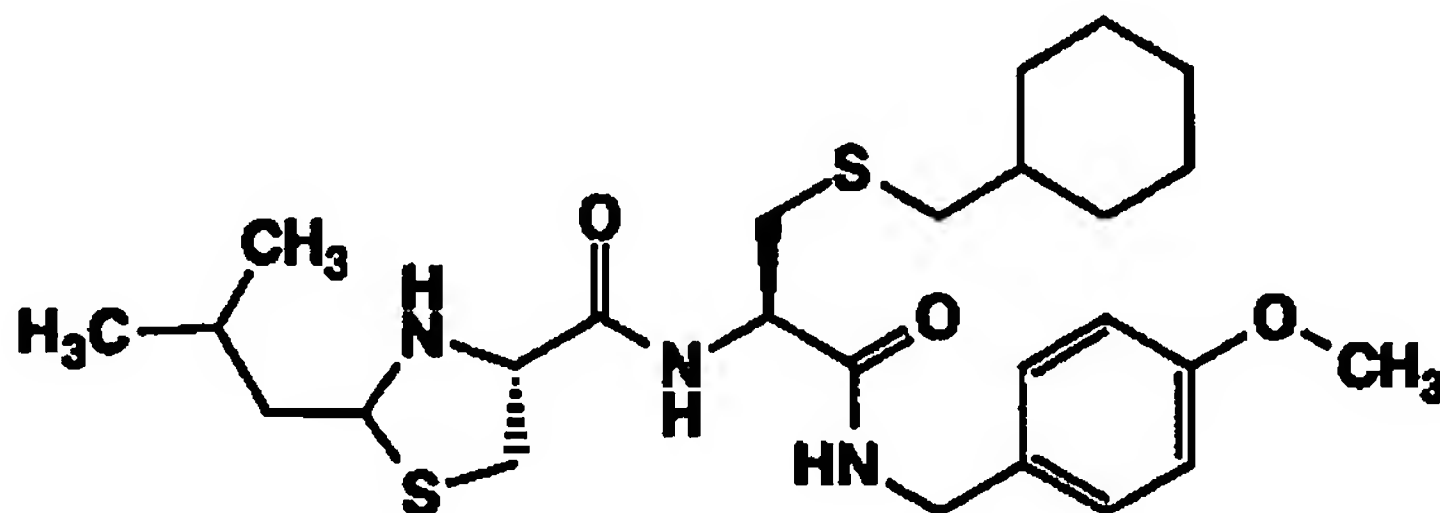
$[\alpha]_D = +51.5$  (c 0.19,  $\text{CHCl}_3$ );

TLC: Rf 0.16 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2);

5 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.81-6.69 (1H, br), 5.01 (1H, s), 4.51-4.37 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.52-3.39 (1H, m), 3.08-2.91 (3H, m), 2.89-2.73 (2H, m), 2.53-2.40 (2H, m), 1.83-1.37 (6H, m), 1.34-0.79 (5H, m)。

# 10 実施例 17 (5)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS, 4R)-2-(2-メチルプロピル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.41 (メタノール: 塩化メチレン = 1:19);

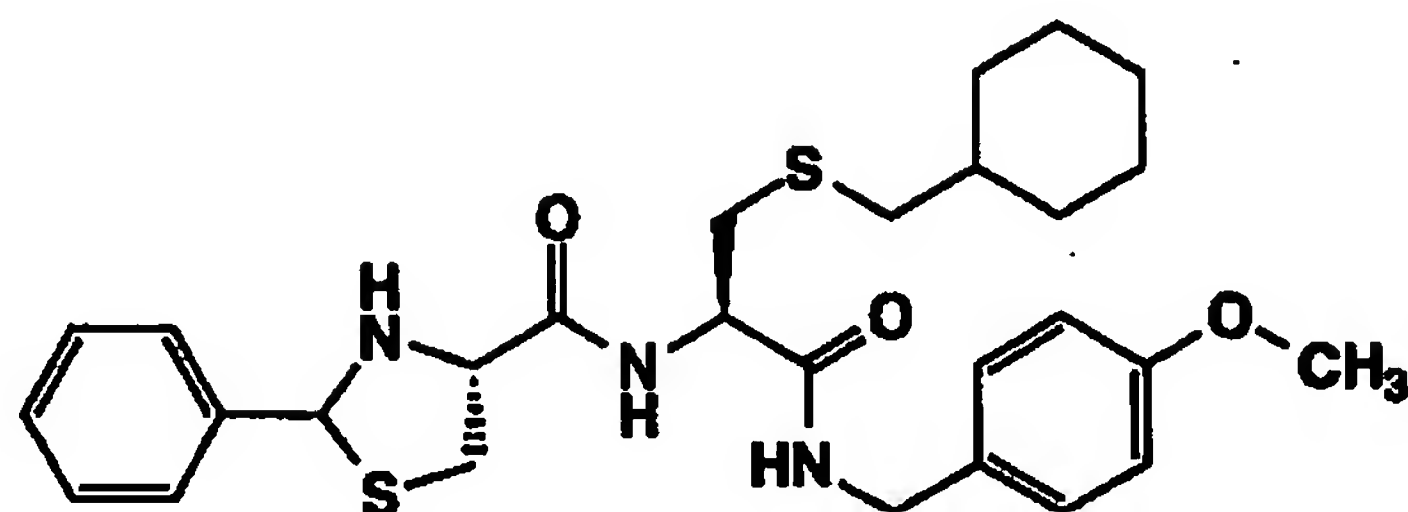
20 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.25-7.18 (2H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 4.61-4.46 (2H, m), 4.39-4.24 (2H, m), 4.39-4.24 (m) and 3.84 (t,  $J=8\text{Hz}$ ) (1H), 3.76 (3H, s), 3.39 (dd,  $J=10, 3\text{Hz}$ ) and 3.19 (dd,  $J=10, 8\text{Hz}$ ) (1H), 3.09 (dd,  $J=10, 8\text{Hz}$ ) and 2.99-2.90 (m) (1H), 2.90-2.76 (2H, m), 2.38 and 2.41 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.90-1.55 (8H, m), 1.49-1.33 (1H, m), 1.33-1.06 (3H, m), 1.06-0.83 (8H, m)。



実施例 17 (6)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS,4R)-2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

5



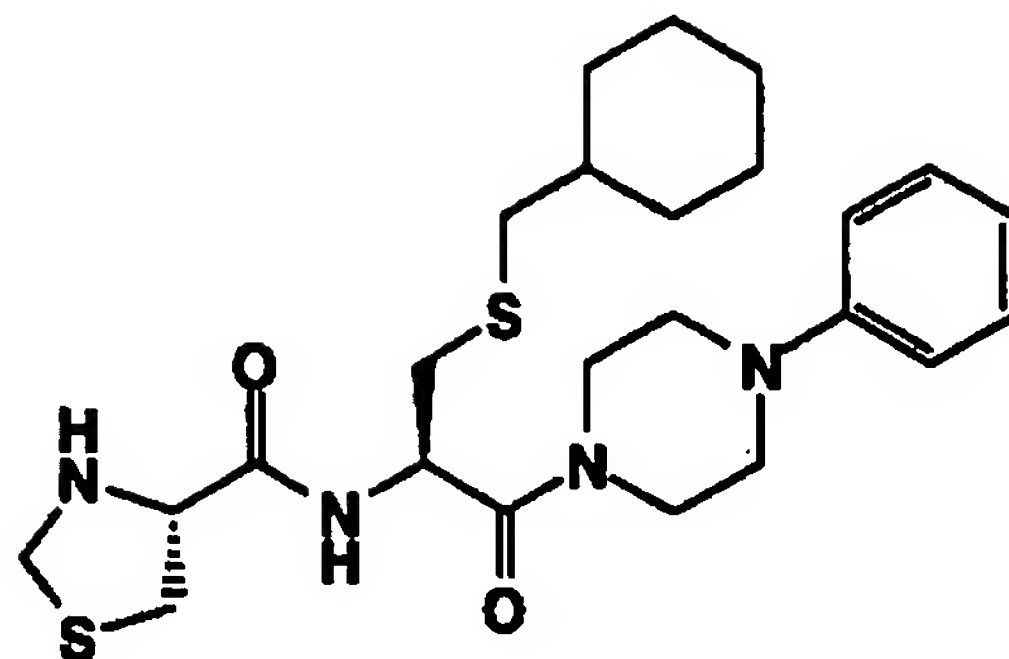
TLC: Rf 0.43 (メタノール:塩化メチレン=1:19);

NMR (CDCl<sub>3</sub>+5 drops of CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.57-7.48 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.60 and 5.53 (s, 1H), 4.53-4.29 and 3.99-3.90 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.43-3.35 (m) and 3.64 (dd, J = 11, 3 Hz) (1H), 3.19 and 3.39 (dd, J = 11, 8 Hz, 1H), 2.73 and 2.92 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.40 and 2.43 (d, J = 7 Hz, 2H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.51-1.34 (m, 1H), 1.31-1.03 (m, 3H), 1.00-0.80 (m, 2H)。

15 実施例 17 (7)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド



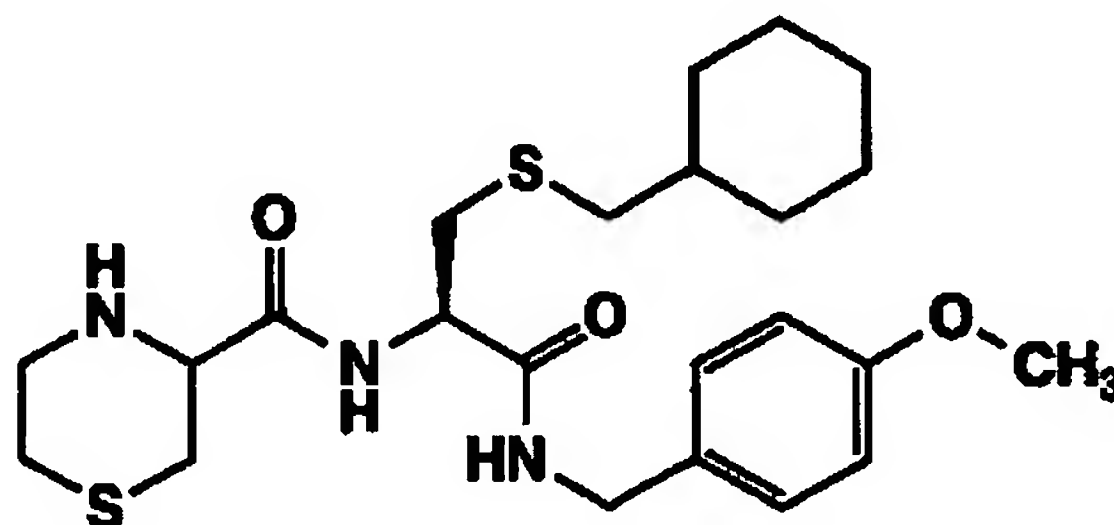


TLC: Rf 0.55 (メタノール:クロロホルム=1:19);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 3H),  
 5.12-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J  
 = 9.9 Hz, 1H), 3.89-3.74 (m, 4H), 3.44 (dd, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.32-3.09 (m, 5H),  
 2.91 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.54-2.34 (m, 3H),  
 1.86-1.60 (m, 5H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.02-0.84 (m, 2H)。

#### 10 実施例 17 (8)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
 2-((3R,S)-チオモルホリン-3-イルカルボニルアミノ)プロパンア  
 ミド



TLC: Rf 0.31 and 0.27 (塩化メチレン:メタノール=19:1);

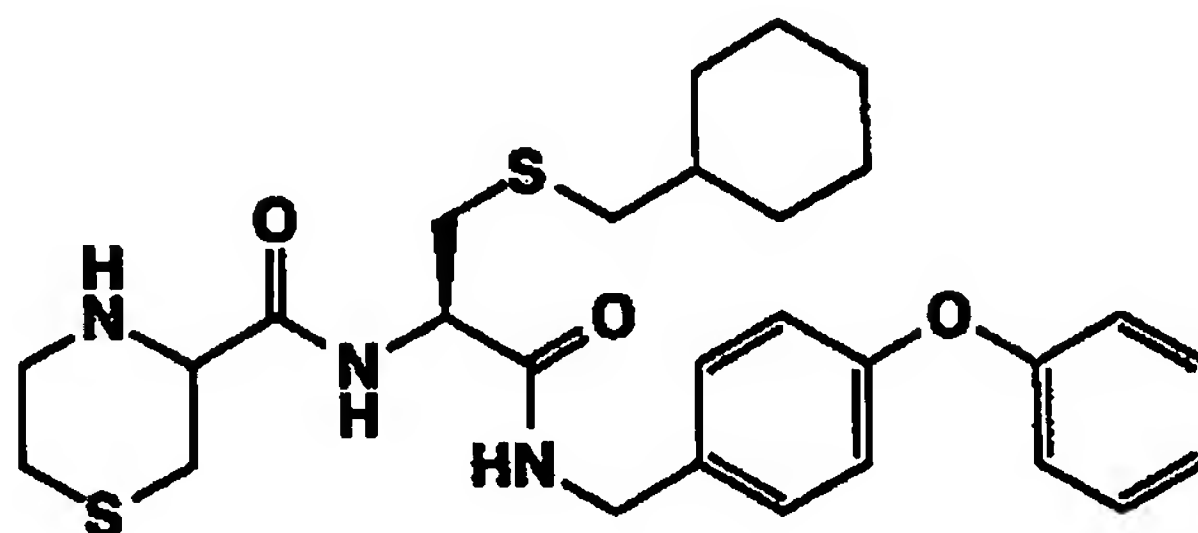
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.26-7.18 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 4.54-4.46 (m, 1H),  
 4.38-4.24 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.02-2.60 (m,



6H), 2.44-2.32 (m, 3H), 1.86-1.60 (m, 5H), 1.50-1.34 (m, 1H), 1.34-1.07 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

#### 実施例 17 (9)

- 5 (2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - ( (3RS) - チオモルホリン - 3 - イルカルボニルアミノ) プロパン  
アミド



10

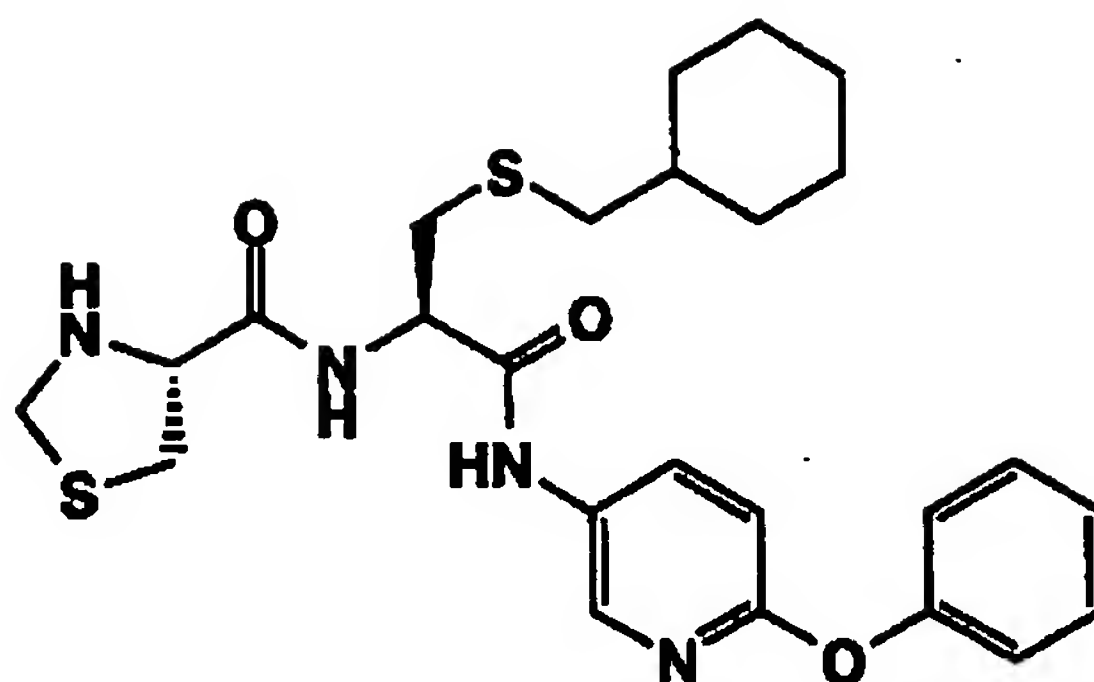
TLC: Rf 0.14 and 0.16 (塩化メチレン: メタノール = 19:1);

- NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 and 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21  
(m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 4H), 6.91-6.77 (m, 1H), 4.54-4.35 (m,  
4H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.38-3.23 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.88-2.76 (m, 2H),  
15 2.75-2.37 (m, 5H), 1.86-1.52 (m, 5H), 1.52-1.35 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-  
0.84 (m, 2H)。

#### 実施例 17 (10)

- (2R) - N - (2 - フェノキシピリジン - 5 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
20 メチルチオ - 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プ  
ロパンアミド





TLC: Rf 0.18 (メタノール: クロロホルム=1:19);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.94-8.82 (m, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H),

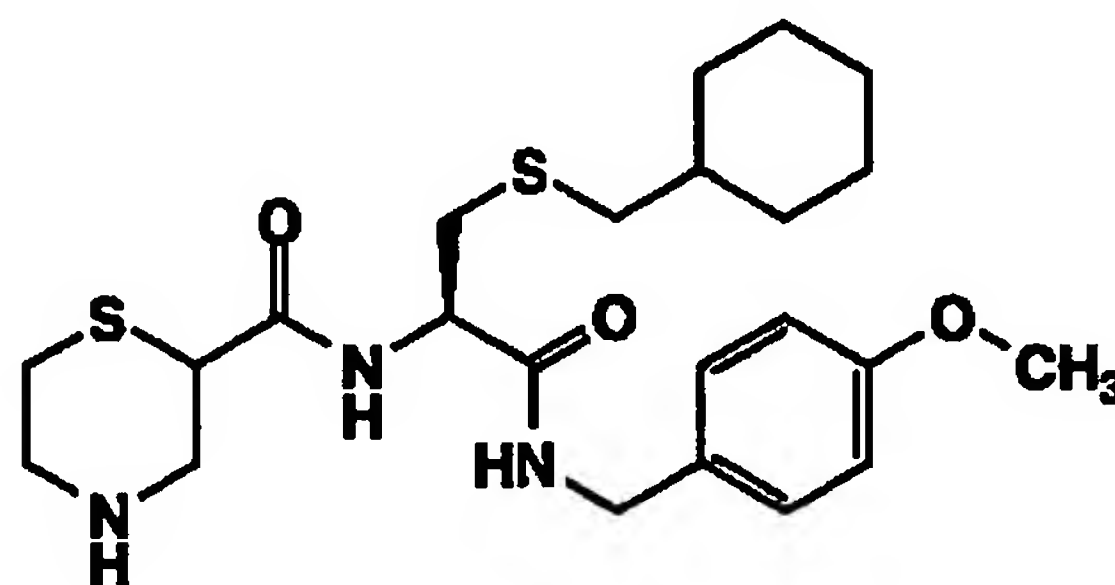
5 7.42-7.35 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H),  
4.64-4.57 (m, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.07 (d, J = 9.9 Hz,  
1H), 3.48 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 10.8, 8.1, 1H), 3.00 (dd, J = 13.8,  
7.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.88-1.60 (m,  
5H), 1.54-1.39 (m, 1H), 1.32-1.04 (m, 3H), 1.01-0.84 (m, 2H)。

10

#### 実施例 17 (11)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-((2RS)-チオモルホリン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンア  
ミド

15



TLC: Rf 0.46 and 0.41 (塩化メチレン: メタノール=9:1);



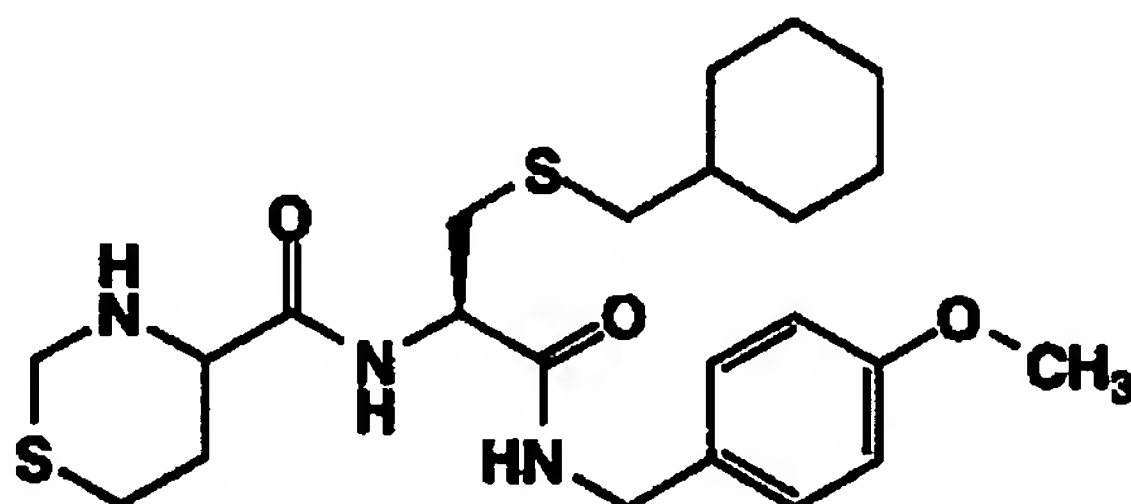
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.92 and 8.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 4.66-4.52 (m, 1H), 4.48-4.29 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.31-2.81 (m, 7H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 1H), 1.31-1.04 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

5

### 実施例 17 (12)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4RS)-1,3-ペルヒドロチアジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

10



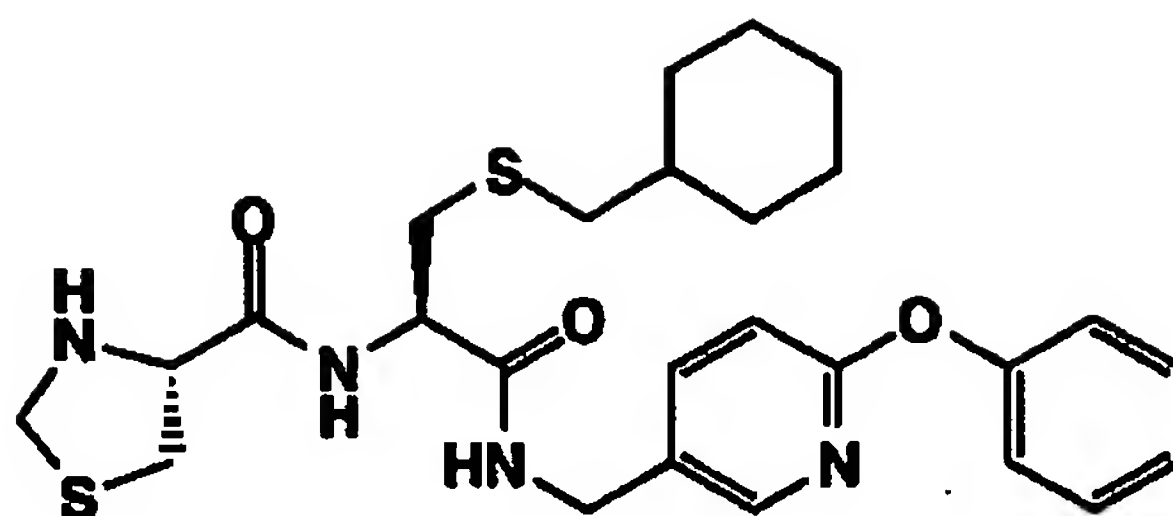
TLC : Rf 0.22 and 0.19 (塩化メチレン : メタノール = 49 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.66-7.56 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.78-6.65 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.99-2.73 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.85-1.35 (m, 7H), 1.30-1.03 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

### 実施例 17 (13)

20 (2R)-N-(2-フェノキシピリジン-5-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



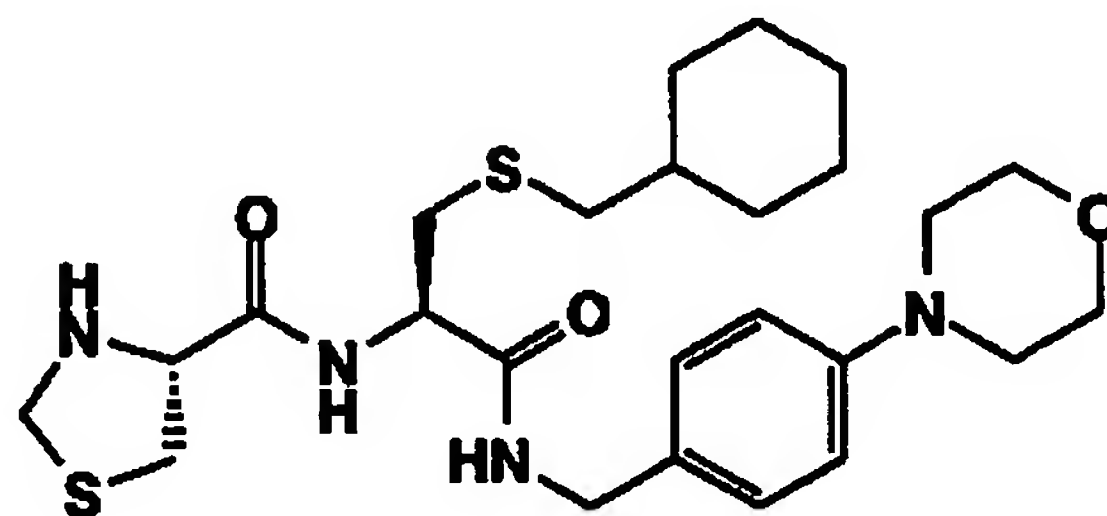


TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (メタノール: クロロホルム = 1: 19);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.20 (tt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.8, 7.2, 1H), 4.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 11.1, 7.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

#### 実施例 17 (14)

(2R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イル) ベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール: クロロホルム = 1: 19);

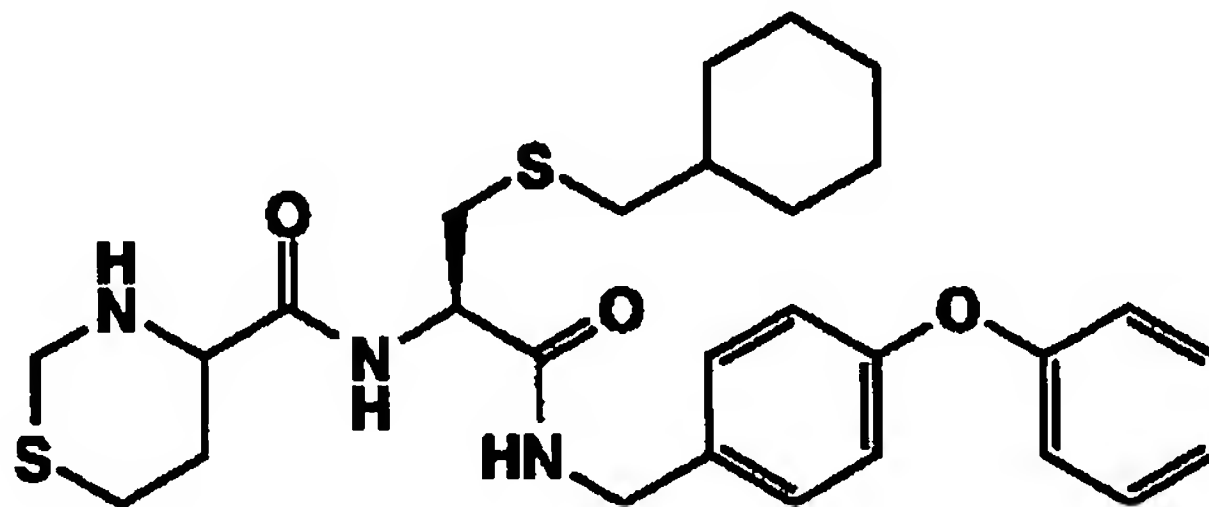
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H),



6.71 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.44 (dd,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 14.7, 5.7$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J = 14.7, 5.4$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 7.5, 3.9$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.40 (dd,  $J = 11.1, 4.2$  Hz, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 3.09 (dd,  $J = 11.1, 7.8$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 13.8, 6.3$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 13.8, 7.2$  Hz, 1H), 2.43 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

### 実施例 17 (15)

(2R) - N - (4-フェノキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ  
 10 - 2 - ((4RS) - 1, 3-ベルヒドロチアジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



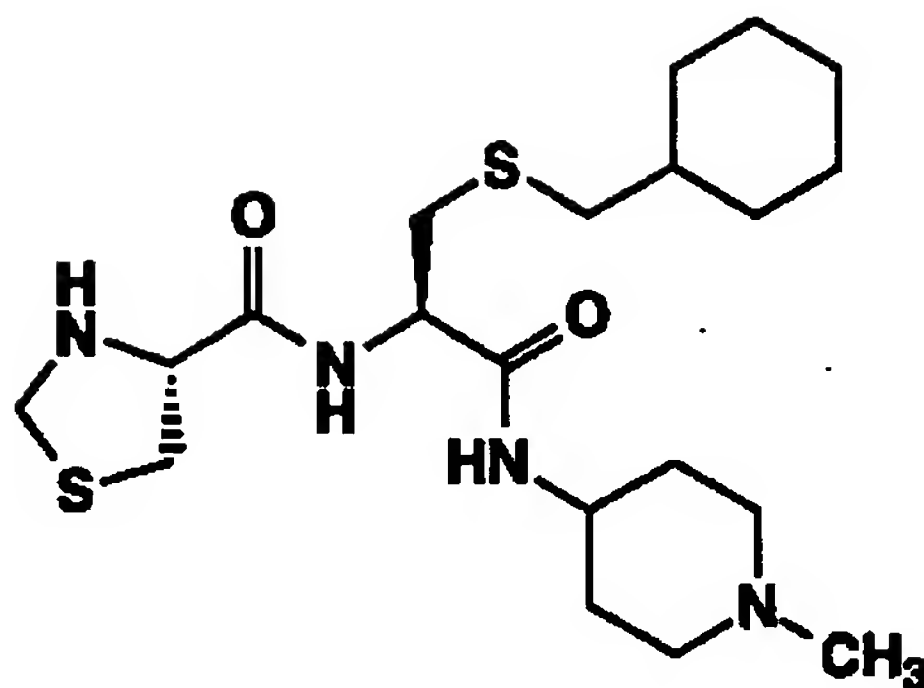
15 TLC:  $R_f$  0.39 and 0.30 (塩化メチレン: メタノール = 19:1);  
 NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.68-7.56 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.05-6.90 (m, 4H), 6.87-6.82 (m, 1H), 4.54-4.34 (m, 3H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.00-2.74 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.86-1.35 (m, 8H), 1.31-1.03 (m, 3H), 1.03-0.83 (m, 2H)。

20

### 実施例 17 (16)

(2R) - N - (1-メチルピペリジン - 4-イル) - 3-シクロヘキシルメ  
 チルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロ  
 パンアミド



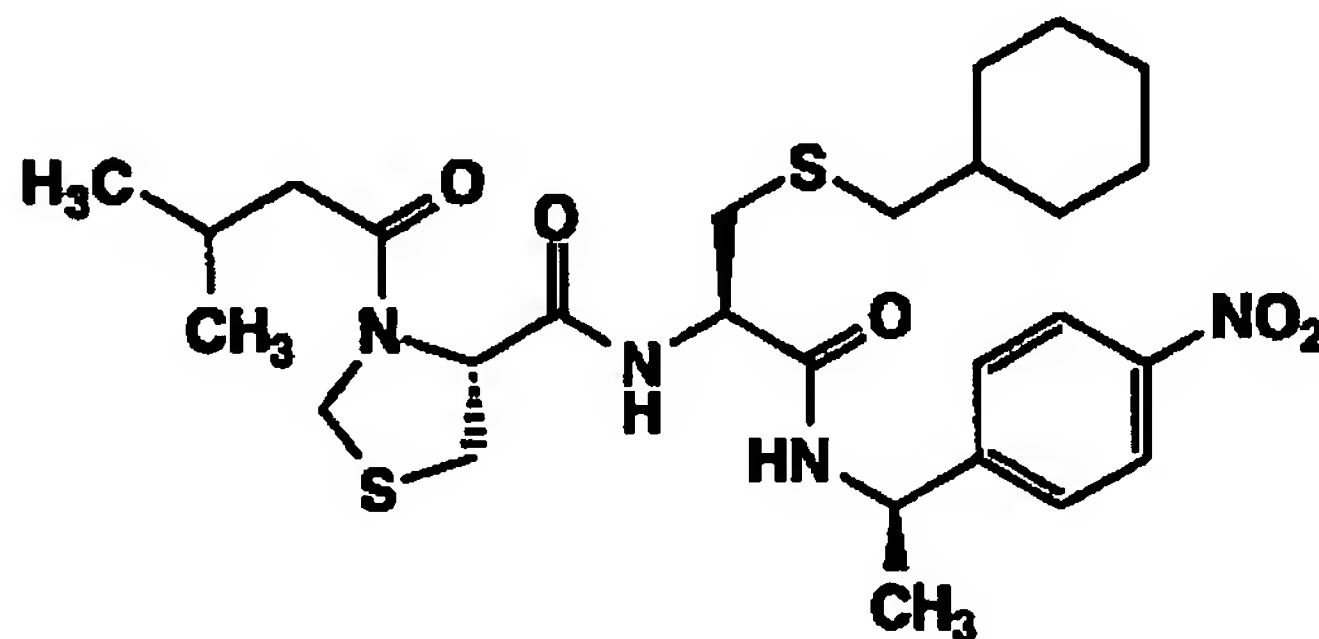


TLC: R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.46-4.39 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 3H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 10.2, 7.2 Hz, 1H), 2.93-2.70 (m, 4H), 2.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.94-1.10 (m, 13H), 1.03-0.82 (m, 2H)。

#### 10 実施例 18

(2R) - N - ( (1R) - 1 - (4-ニトロフェニル) エチル ) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - (2-メチルプロピルカルボニル) チアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド



15

実施例 9 (6) で製造した化合物 (98mg) およびトリエチルアミン (0.06ml)



の塩化メチレン (3ml) 溶液に、氷冷下、イソバレリルクロリド (0.025ml) を加え、1時間攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：2) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (81mg) を得た。

TLC: Rf 0.48 (酢酸エチル：ヘキサン=1：1)；

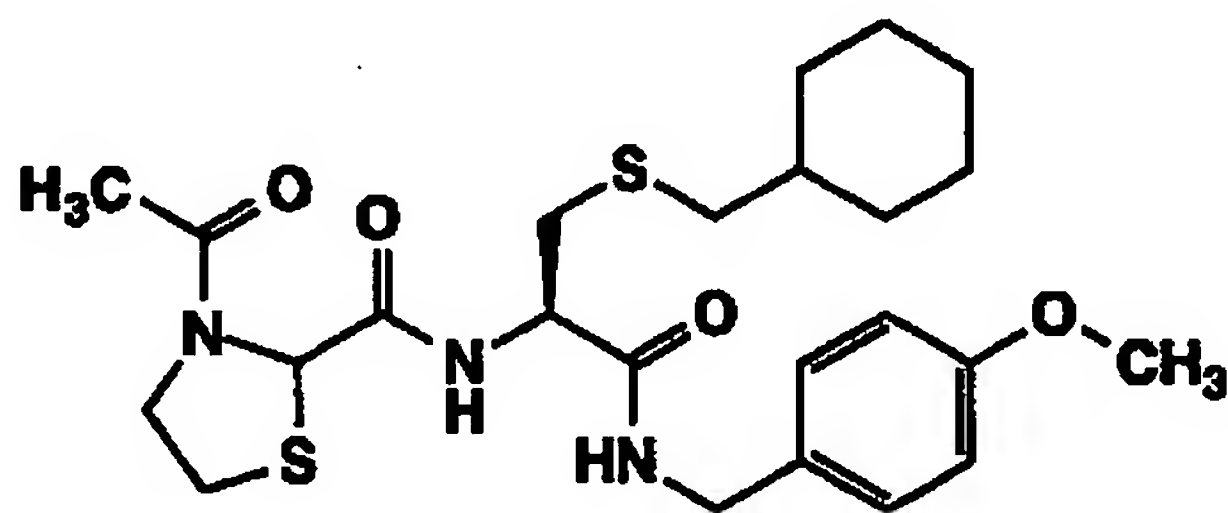
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (1H, d, J=7.6Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 5.20-5.06 (1H, m), 4.87 (1H, t, J=5.6Hz), 4.66-4.56 (3H, m) 3.33 (2H, d, J=5.6Hz), 3.23 (1H, dd, J=13.8, 4.0Hz), 2.75 (1H, dd, J=13.8, 5.8Hz), 2.34 (2H, d, J=7.0Hz), 2.24-2.01 (3H, m), 1.72-0.60 (20H, m)。

#### 実施例 18 (1) ~ 実施例 18 (5)

実施例 16、実施例 17 および実施例 17 (1) で製造した化合物を実施例 18 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 18 (1)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2RS) - 3 - アセチルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル)；

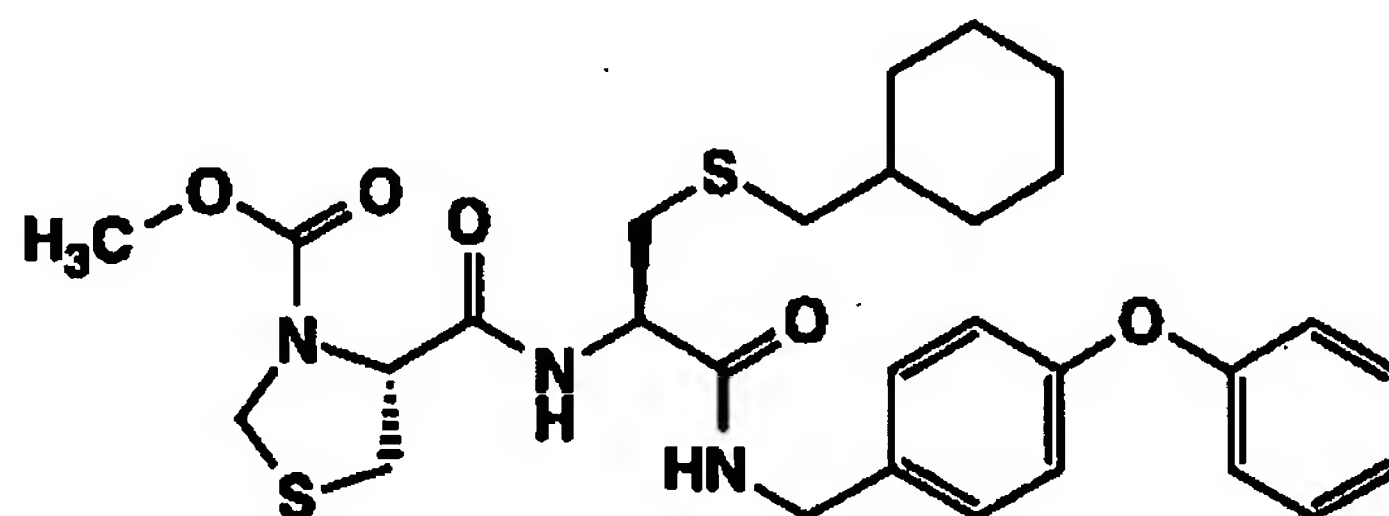
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.46 (1H, t, J=6.2Hz), 7.27-7.21 (2H, m), 6.89-6.77 (3H, m),



5.49-5.29 (1H, m), 4.62-4.34 (3H, m), 4.06-3.94 (1H, m), 3.88-3.72 (4H, m), 3.64-3.00 (3H, m), 2.85-2.74 (1H, m), 2.49-2.27 (2H, m), 2.18-2.03 (3H, m), 1.85-0.74 (11H, m)。

#### 5 実施例 18 (2)

(2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - ( (4R) - 3 - メトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニ  
ルアミノ) プロパンアミド



10

TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-6.93 (m, 11H), 4.73-4.32 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.23-3.01 (br, 1H), 2.82 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 1.82-1.52 (m, 5H), 1.49-1.04 (m, 4H), 0.96-0.81 (m, 2H)。

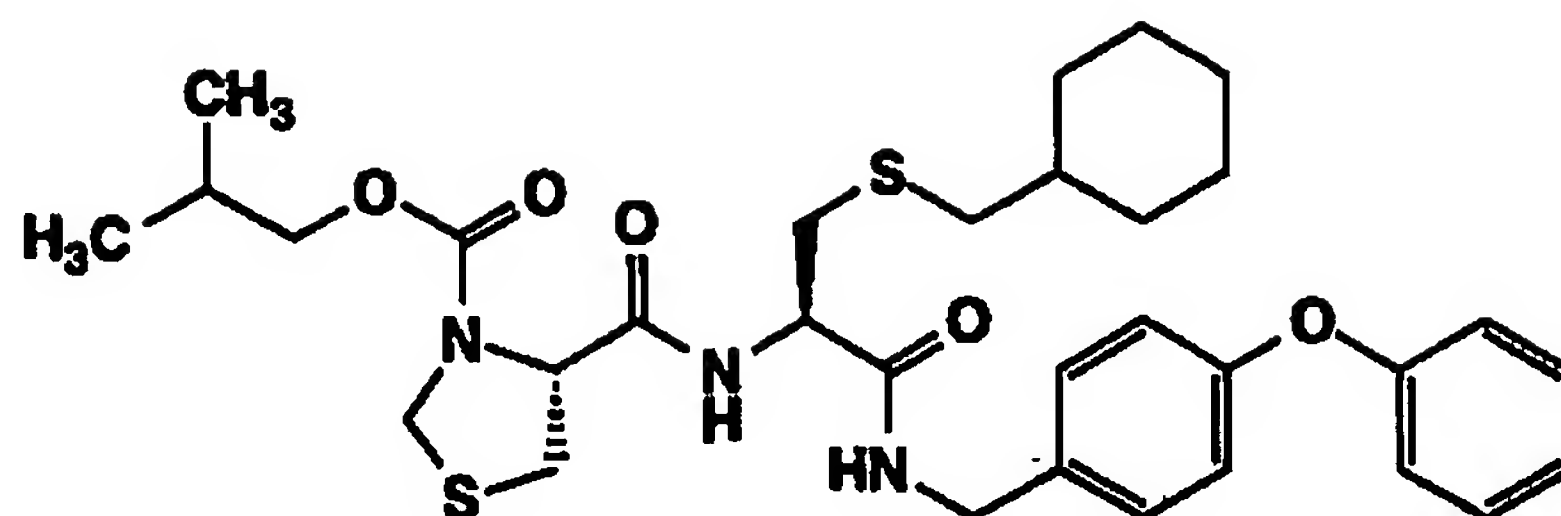
15

#### 実施例 18 (3)

(2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - ( (4R) - 3 - (2 - メチルプロポキシカルボニル) チアゾリジン -  
4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20



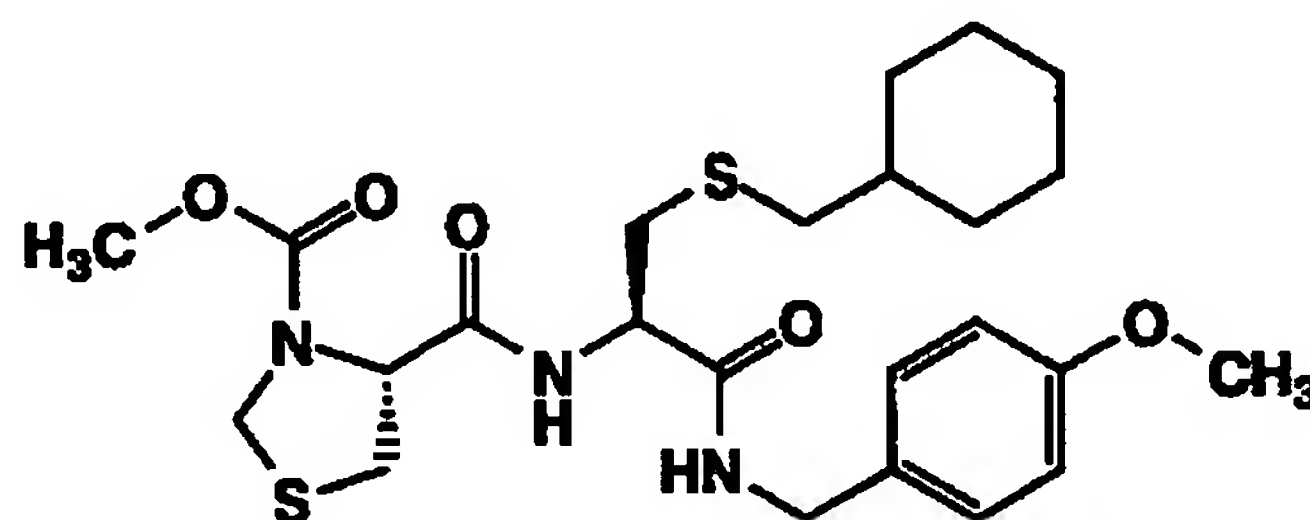


TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37-6.92 (m, 11H), 4.73-4.29 (m, 6H), 3.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H),  
 5 3.32 (dd, J = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 3.24-3.17 (br, 1H),  
 2.81 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 1.99-1.54 (m, 6H), 1.49-1.04 (m,  
 4H), 0.95-0.86 (m, 8H)。

#### 実施例 18 (4)

- 10 (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 2 - ( (4R) - 3 - メトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニル  
 アミノ ) プロパンアミド



15

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

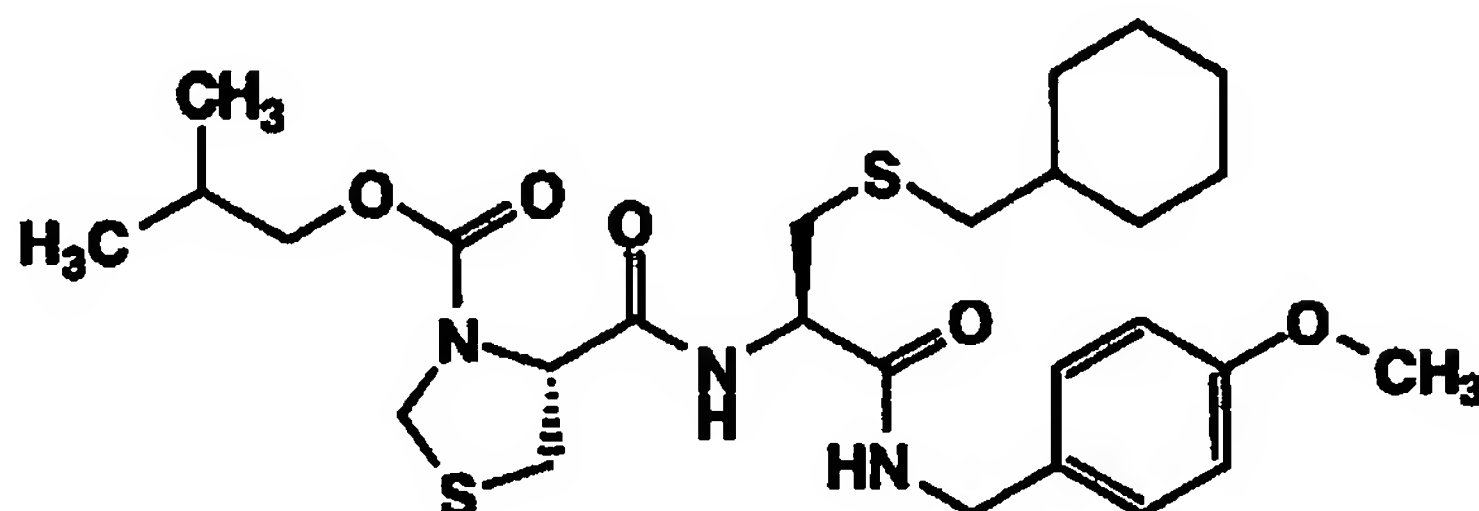
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J =  
 8.7 Hz, 2H), 4.72-4.24 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (brs, 3H), 3.31 (dd, J = 12.0, 4.2  
 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 12.0, 6.9 Hz, 1H), 3.18-3.00 (br, 1H), 2.81 (dd, J = 13.8, 6.6  
 20 Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 5H), 1.48-1.04 (m, 4H), 0.94-0.80 (m,



2H)。

### 実施例 18 (5)

- (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 5 2 - ( (4R) - 3 - (2 - メチルプロポキシカルボニル) チアゾリジン - 4  
 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.17 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.72-4.21 (m, 6H), 3.78 (s, 5H), 3.31 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 3.25-3.17 (br, 1H), 2.80 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.94-1.62 (m, 6H), 1.47-1.04 (m, 4H), 0.98-0.80 (br, 8H)。

15

### 実施例 19 ~ 実施例 19 (1)

実施例 2 (99) で製造した化合物を参考例 4 → 実施例 5 → 実施例 17 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

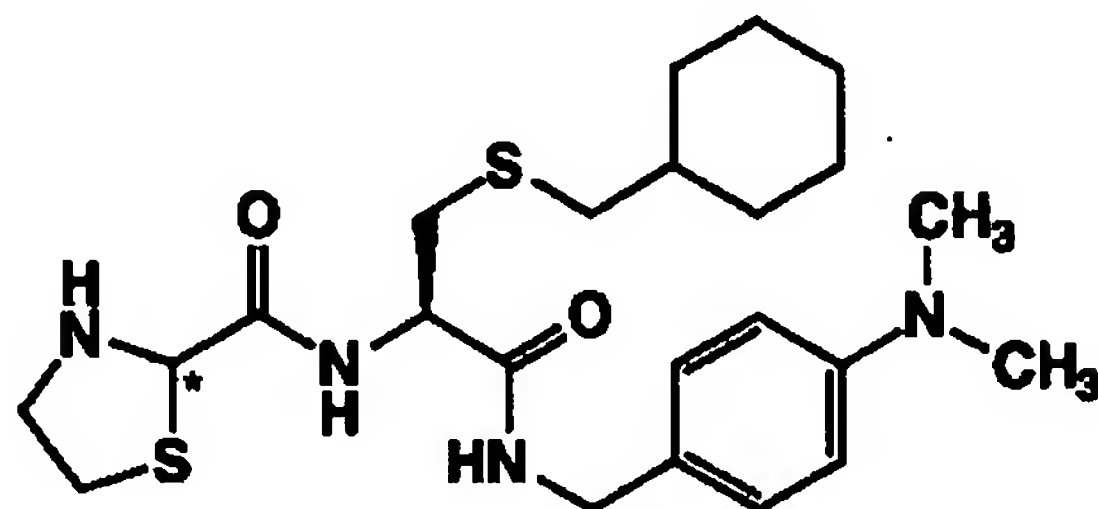
- 20 なお、実施例 19 の化合物を製造するに際して、(-) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボン酸を用いた。

実施例 19 (1) の化合物を製造するに際して、(+) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボン酸を用いた。

### 実施例 19



(2R)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチル  
チオ-2-(チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



5

(\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

$[\alpha]_D = -77.07$  (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ );

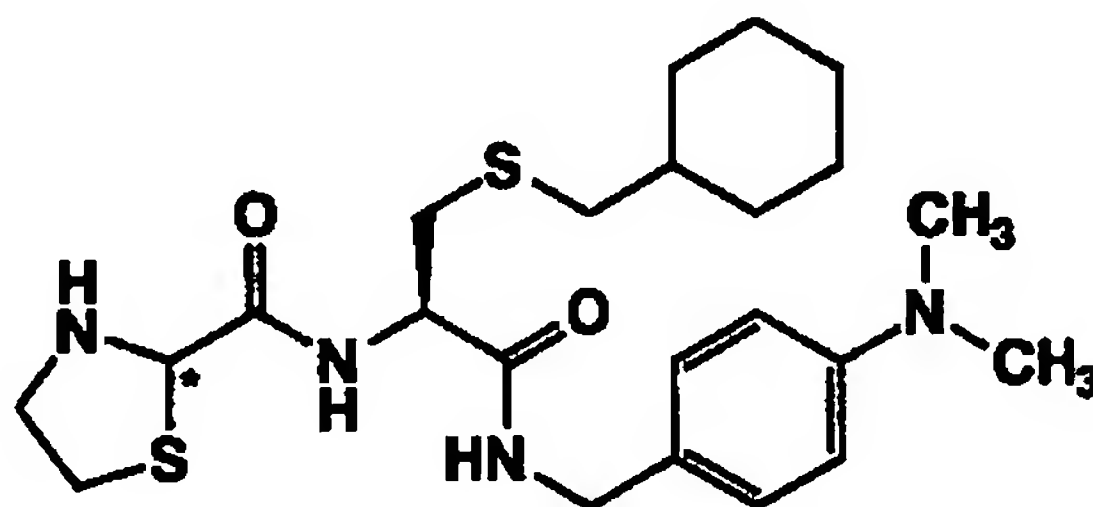
TLC: Rf 0.46 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.68 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.19-7.12 (2H, m), 6.73-6.65 (3H, m),

10 4.98 (1H, s), 4.49-4.39 (1H, m), 4.34 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.51-3.39 (1H, m), 3.15-2.74 (11H, m) 2.44 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.88-0.77 (11H, m)。

#### 実施例 19 (1)

(2R)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチル  
15 チオ-2-(チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



(\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)



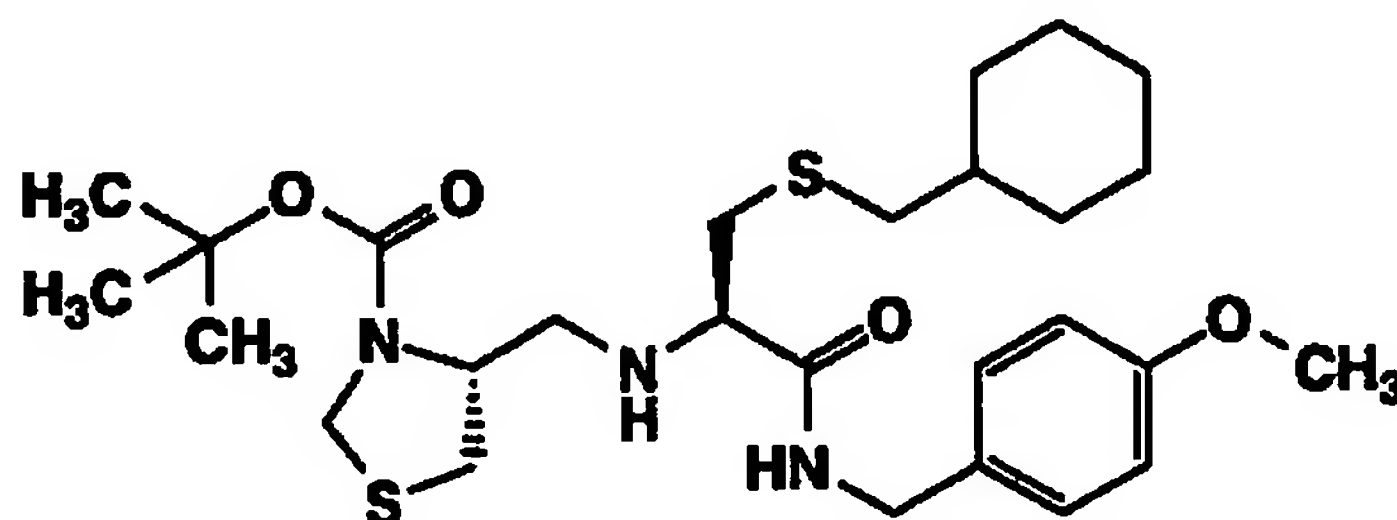
$[\alpha]_D = +70.27$  (c 1.06,  $\text{CHCl}_3$ );

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1);

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.19-7.12 (2H, m), 6.73-6.65 (2H, m), 6.60 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.00 (1H, s), 4.49-4.39 (1H, m), 4.34 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.49-3.38 (1H, m), 3.09-2.72 (11H, m) 2.51 (1H, dd,  $J=12.4, 6.6\text{Hz}$ ), 2.44 (1H, dd,  $J=12.4, 7.0\text{Hz}$ ), 1.88-0.77 (11H, m)。

### 実施例 20

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルメチル)アミノ)プロパンアミド



15 実施例 2 (80) で製造した化合物を参考例 4 と同様の目的の操作に付して得られた化合物 (611mg) のエタノール (2ml) 懸濁液に N-メチルモルホリン (0.18ml)、(4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-4-ホルミルチアゾリジン (355mg) および水素化シアノホウ素ナトリウム (206mg) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮した。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水  
20 溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1→1:1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (637.5mg) を得た。



TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

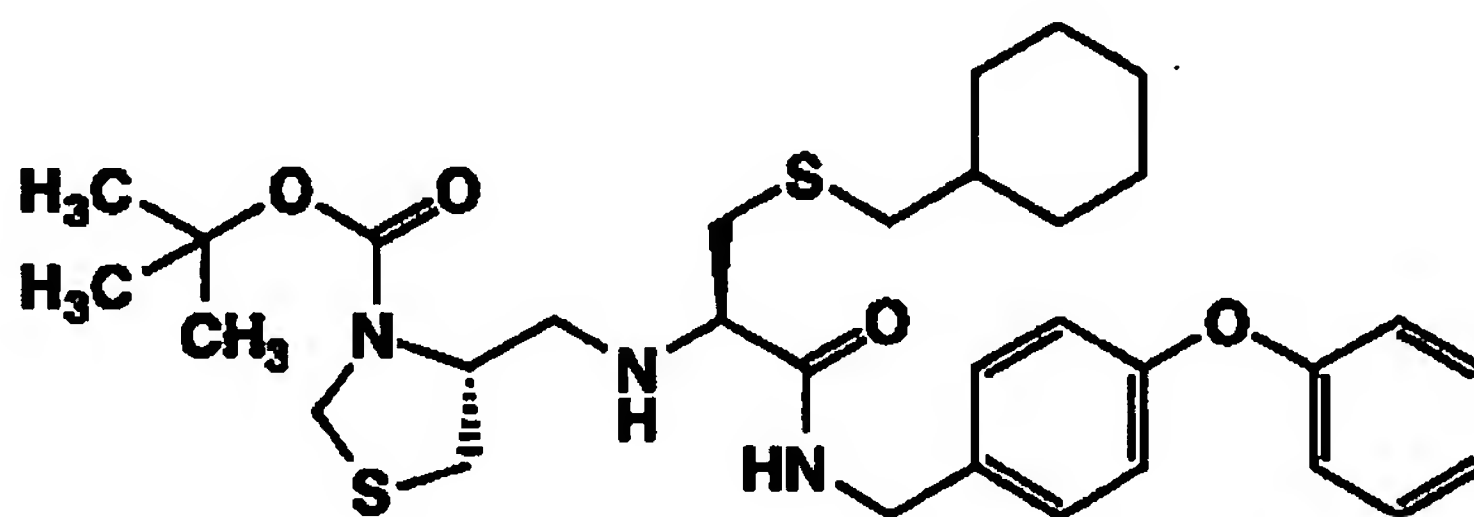
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.27-7.20 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.54 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 4.17 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.77 (3H, s), 3.25 (dd, J = 8, 5 Hz), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 3H), 2.41 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H), 1.88-1.60 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.35-1.07 (m, 3H), 1.03-0.85 (2H, m)。

#### 実施例 20 (1) ~ 実施例 20 (7)

実施例 2 (103) で製造した化合物を参考例 4 と同様の目的の操作に付して得られた化合物、または実施例 2 (80) で製造した化合物を参考例 4 と同様の操作に付して得られた化合物を、実施例 20 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 20 (1)

(2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド



20

TLC: Rf 0.60 (塩化メチレン:酢酸エチル=9:1);

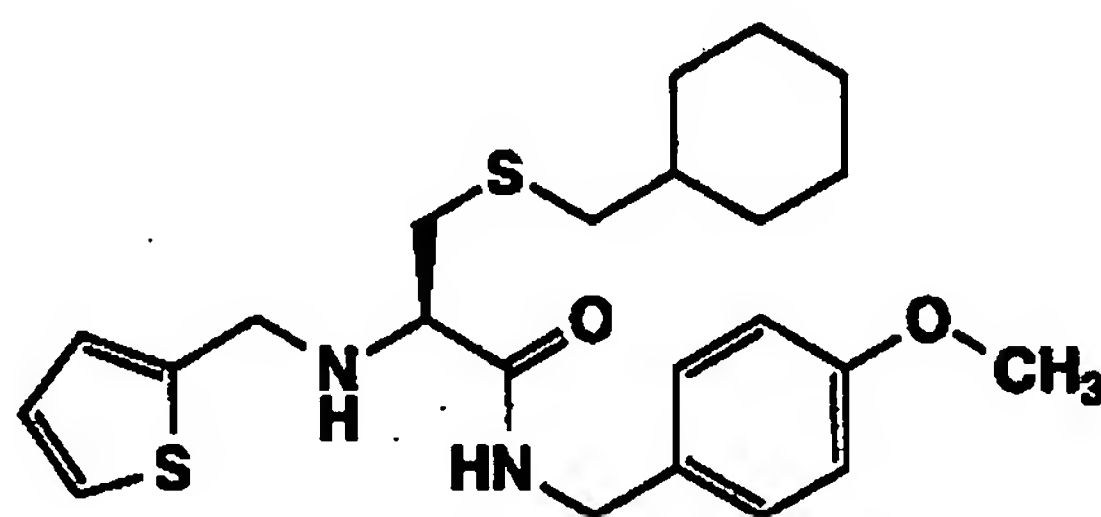
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.39-7.28 (m, 4H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 4H), 4.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.6, 5.4 Hz, 1H), 3.16-2.60 (m, 6H),



2.41 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.90-0.80 (m, 11H)。

### 実施例 20 (2)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
5 2-(チオフェン-2-イルメチル)アミノ)プロパンアミド



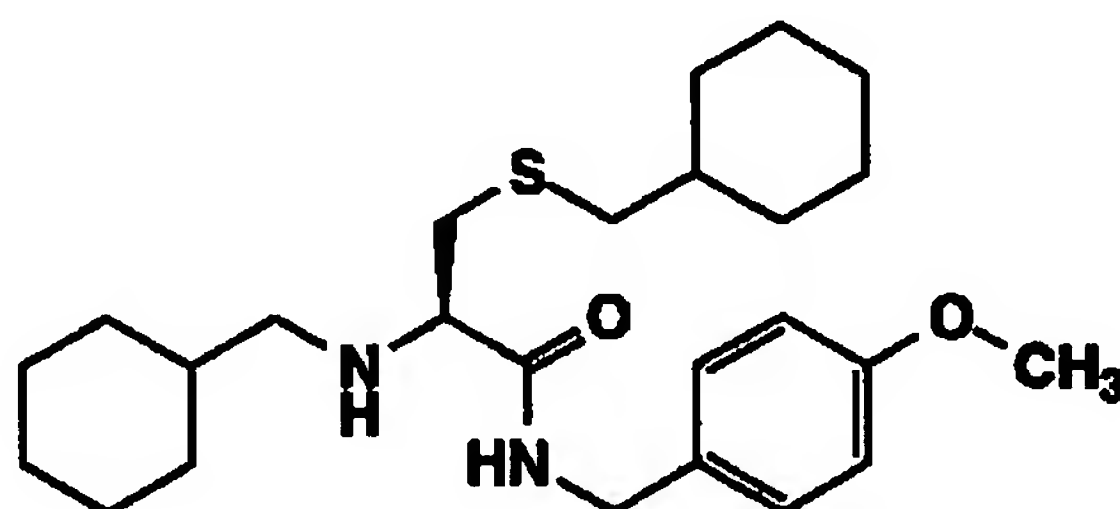
TLC:  $R_f$  0.19 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

10 NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.64 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.95-6.84 (m, 4H), 4.39 (dd,  $J = 14.4, 6.0$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 14.4, 6.0$  Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 9.3, 3.9$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 13.8, 3.9$  Hz, 1H), 2.63 (dd,  $J = 13.8, 9.3$  Hz, 1H), 2.31 (dd,  $J = 12.3, 6.9$  Hz, 1H), 2.25 (dd,  $J = 12.3, 6.9$  Hz, 1H), 1.83-1.32 (m, 6H), 1.28-1.04 (m, 3H), 0.95-0.80 (m, 2H)。

15

### 実施例 20 (3)

(2R) -N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-(シクロヘキシルメチル)アミノ)プロパンアミド



20

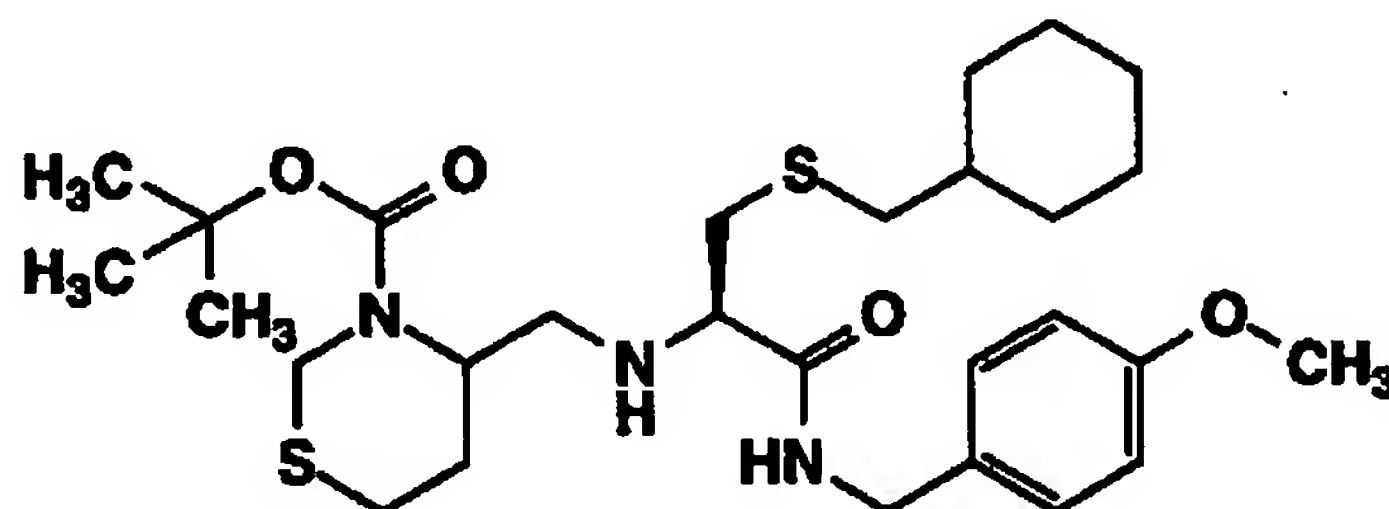


TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H),  
 4.40 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 14.6, 5.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17-  
 5 3.02 (m, 2H), 2.60-2.24 (m, 5H), 1.87-0.70 (m, 22H)。

#### 実施例 20 (4)

(2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 2 - ( ( (4RS) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 1, 3 - ペルヒドロチア  
 10 ジン - 4 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド



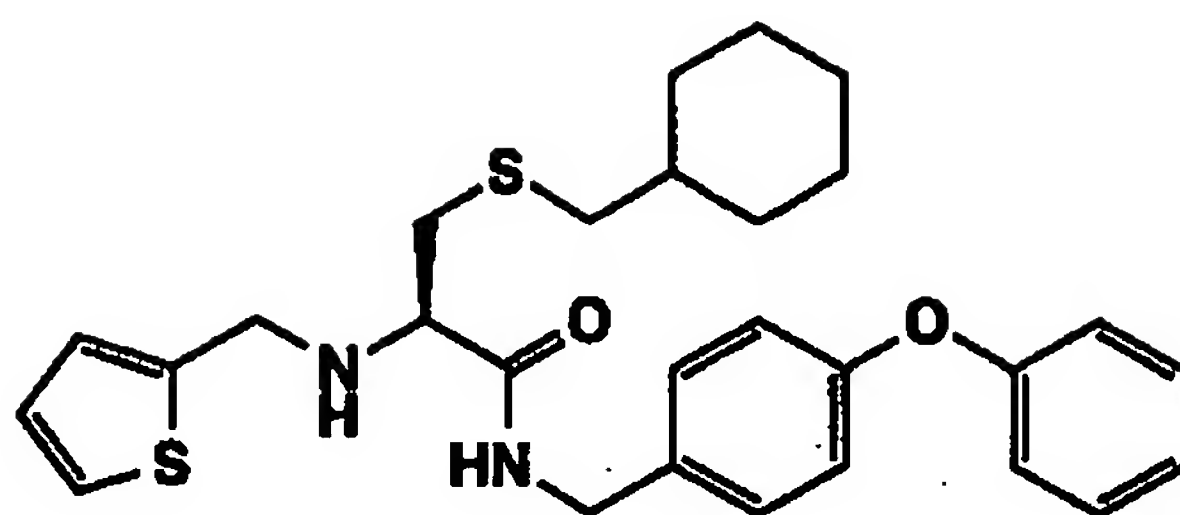
TLC : Rf 0.17 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.29-7.20 (m, 2H), 6.91-6.81 (m, 2H), 4.71-4.50 (m, 1H),  
 4.41-4.22 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.03-2.75 (m, 3H), 2.71-2.35 (m,  
 5H), 2.00-1.60 (m, 7H), 1.52-1.34 (m, 10H), 1.33-1.10 (m, 3H), 1.02-0.84 (m, 2H)。

#### 実施例 20 (5)

20 (2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ -  
 - 2 - ( (チオフェン - 2 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド





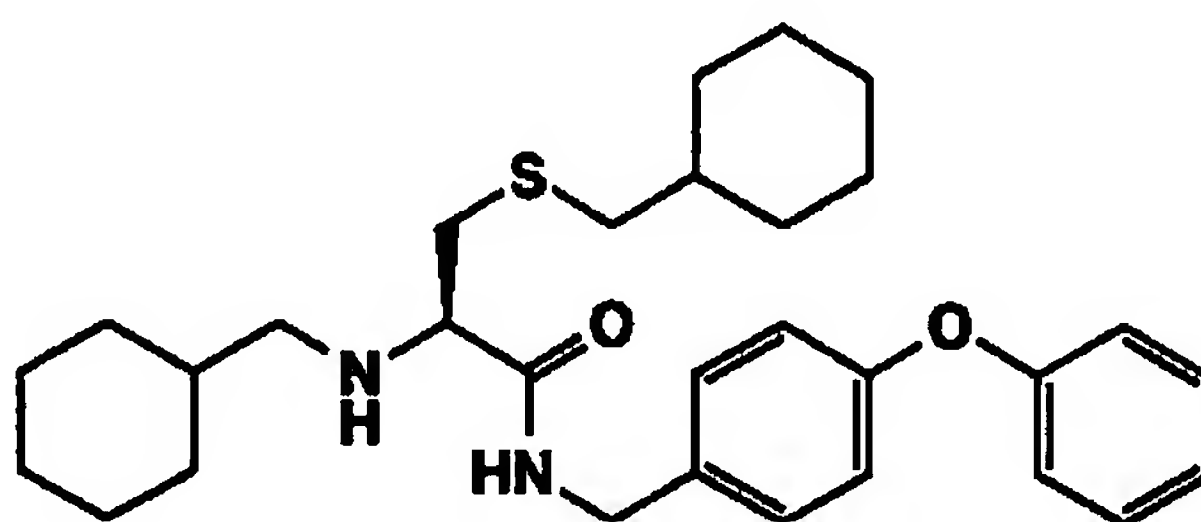
TLC: Rf 0.41 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.37-7.25 (m, 5H), 7.12-7.05 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 6H), 4.42

5 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 13.4, 6.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.4, 7.4 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 1.84-1.59 (m, 5H), 1.47-1.06 (m, 4H), 0.99-0.80 (m, 2H)。

#### 10 実施例 20 (6)

(2R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - ( (シクロヘキシルメチル) アミノ ) プロパンアミド



15

TLC: Rf 0.52 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.38-7.27 (m, 4H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 4H), 4.45

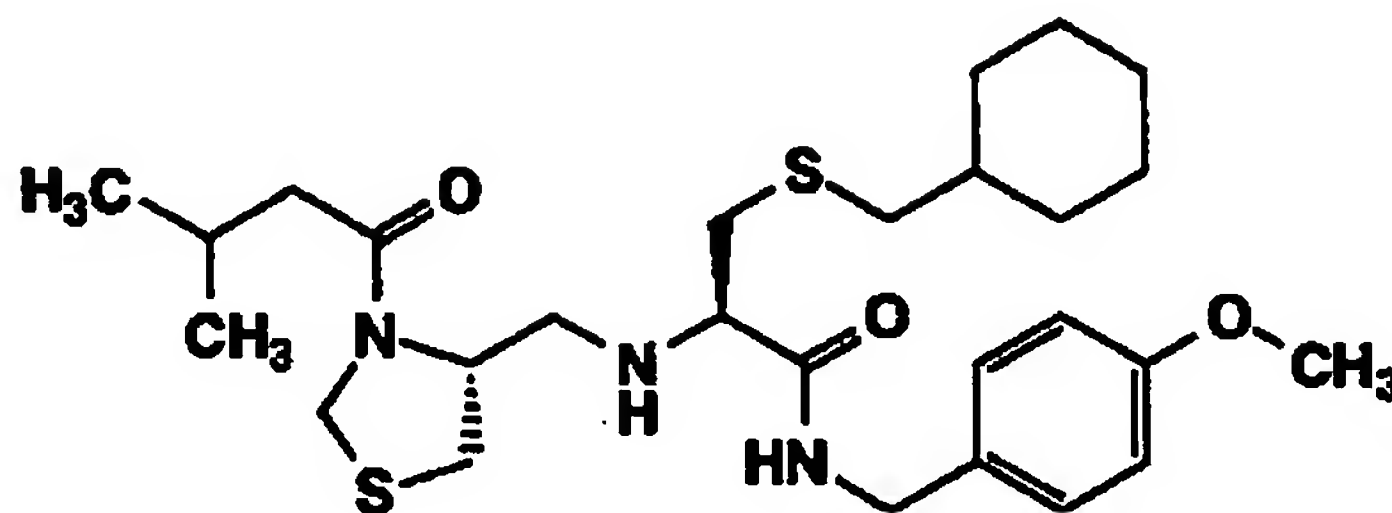
(d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 13.2, 6.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 2.42-2.23 (m, 4H), 1.90-

20 0.70 (m, 22H)。



実施例 20 (7)

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-((4R)-3-(3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルメチ  
5 ル)アミノ)プロパンアミド



TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.06-8.00 (br, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.76-4.68 (br, 1H), 4.53-4.42 (br, 1H), 4.28-4.18 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 8H)。

15

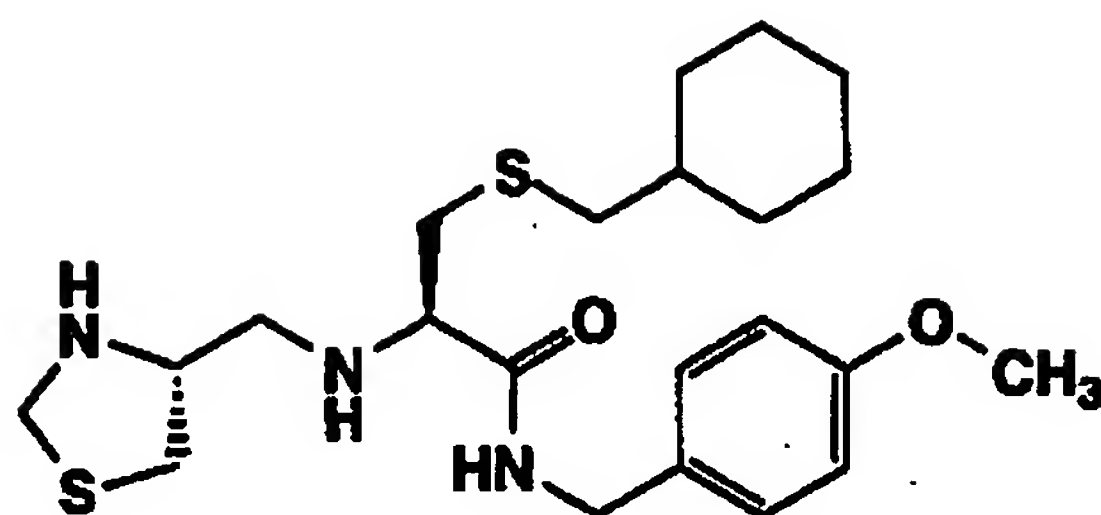
実施例 21 ~ 実施例 21 (2)

実施例 20 ~ 実施例 20 (1) および実施例 20 (4) で製造した化合物を、  
実施例 17 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

20 実施例 21

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-  
2-((4R)-チアゾリジン-4-イルメチル)アミノ)プロパンアミド





TLC: Rf 0.34 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.76-7.66 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.89-6.83 (m, 2H), 4.37

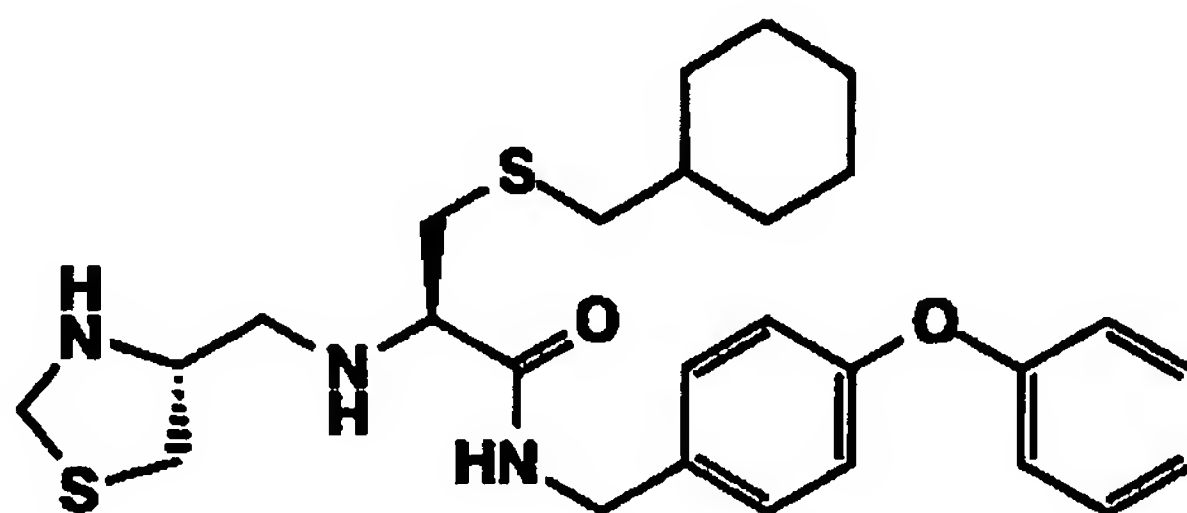
5 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.80 (3H, s), 3.39 (quintet, J = 7 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 10, 3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14, 3 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 10, 7 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.61 (dd, J = 14, 10 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 10, 7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13, 7 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 13, 7 Hz, 1H), 2.00-1.58 (m, 7H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.32-1.05 (m, 3H), 1.02-0.83 (2H, m)。

10

#### 実施例 21 (1)

(2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルメチル)アミノ)プロパンアミド

15



TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール=19:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.40-7.29 (m, 4H), 7.15-7.04 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 4H), 4.43

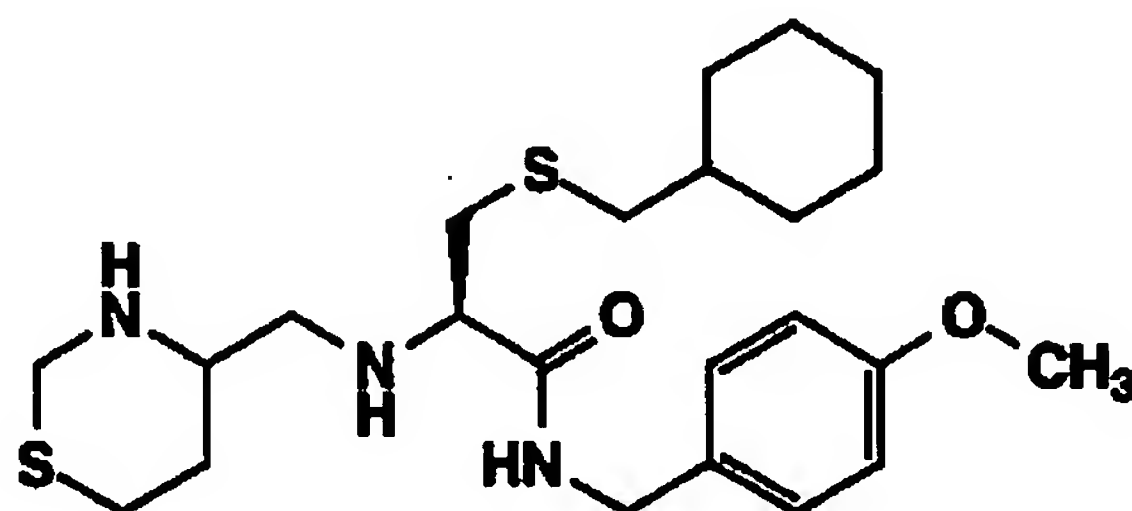
20 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J =



9.2 Hz, 1H), 3.78-3.54 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 2.99-2.60 (m, 6H), 2.52 (dd, J = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.90-0.80 (m, 11H)。

### 実施例 2.1 (2)

- 5 (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ -  
2-( (4RS) -1, 3-ペルヒドロチアジン-4-イルメチル) アミノ )  
プロパンアミド



10

TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (塩化メチレン: メタノール=9:1);

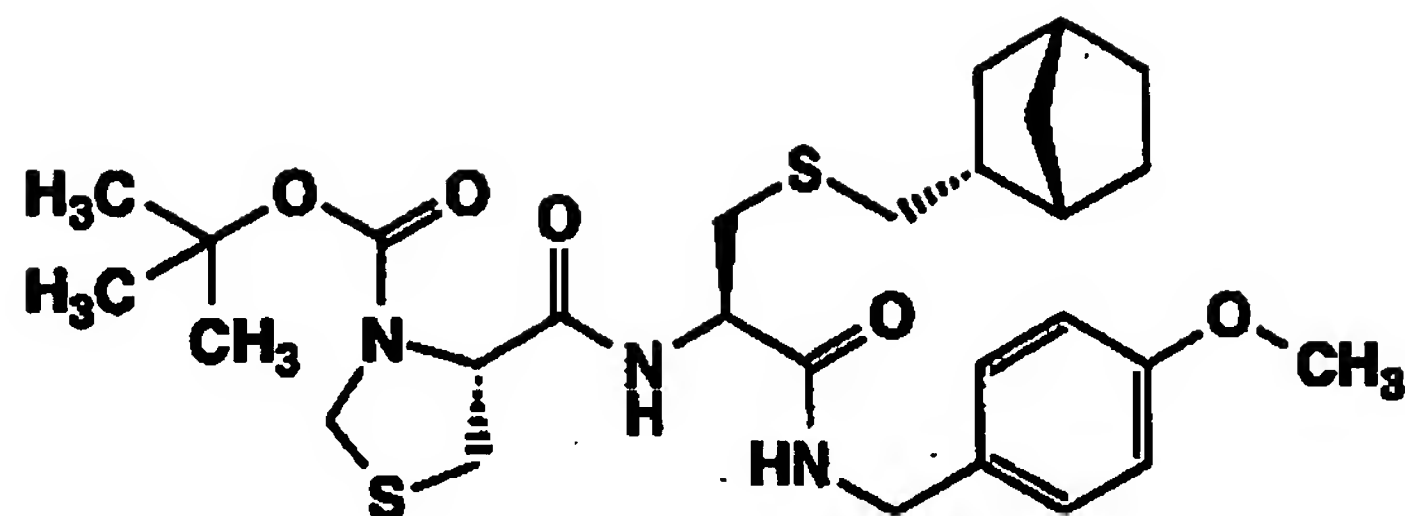
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.28-7.21 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.42-4.25 (m, 2H),  
4.08-3.97 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.01-2.76 (m,  
2H), 2.76-2.56 (m, 3H), 2.56-2.32 (m, 4H), 1.87-1.60 (m, 6H), 1.50-1.08 (m, 5H),

15 1.03-0.84 (m, 2H)。

### 実施例 2.2

- (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-( (1S, 2R, 4R) -ピ  
シクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルメチルチオ ) -2-( (4R) -3  
20 -t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ ) プロパ  
ンアミド





実施例 10 (10) で製造した化合物を実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

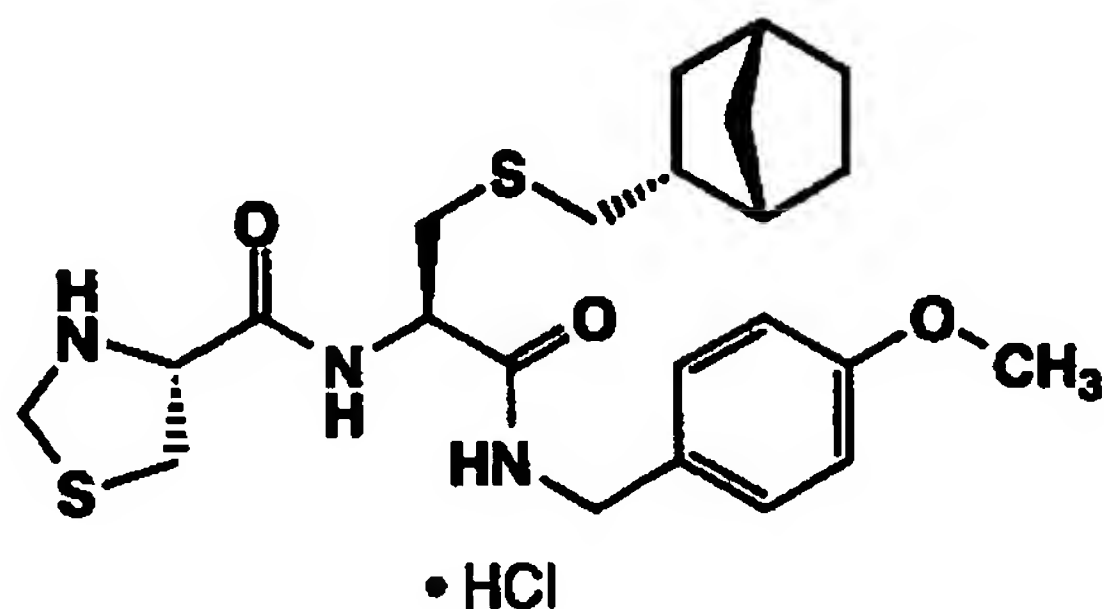
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.27-7.15 (2H, m), 6.90-6.79 (2H, m), 4.67-4.43 (4H, m), 4.33 (1H, d, J=15Hz), 4.31 (1H, d, J=15Hz), 3.76 (3H, s), 3.43-3.25 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J=12, 4Hz), 3.02-2.70 (2H, m), 2.57 (1H, dd, J=12, 8Hz), 2.55 (1H, dd, J=12, 8Hz), 2.22-2.10 (2H, m), 2.10-1.69 (2H, m), 1.61-1.03 (6H, m), 1.45 (9H, s), 0.68

10 (1H, ddd, J=12, 5, 2Hz)。

### 実施例 2.3

(2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-((1S, 2R, 4R)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルメチルチオ)-2-((4R)-チ

15 アゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩



実施例 2.2 で製造した化合物を実施例 9 と同様の目的の操作に付すことによ



り、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (塩化メチレン: メタノール=19:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.30-7.18 (2H, m), 6.93-6.83 (2H, m), 4.60-4.46 (2H, m), 4.39  
 (2H, s), 4.36-4.24 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.24 (1H, dd,  
 5 J=12, 7Hz), 2.94 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.82 (1H, dd, J=13, 8Hz), 2.59 (1H, dd, J=12,  
 8Hz), 2.57 (1H, dd, J=12, 8Hz), 2.22-2.11 (2H, m), 2.10-1.89 (1H, m), 1.89-1.70  
 (1H, m), 1.62-1.03 (6H, m), 0.68 (1H, ddd, J=12, 5, 2Hz)。

### [製剤例]

#### 10 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

- ・ (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
 - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカル  
 15 ボニルアミノ) プロパンアミド .....5.0g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) .....0.2g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) .....0.1g
- ・ 微結晶セルロース .....4.7g

#### 20 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- ・ (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
 - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカル  
 25 ボニルアミノ) プロパンアミド .....2.00g
- ・ マンニトール .....20g



**WO 99/02146**

**PCT/JP98/03013**

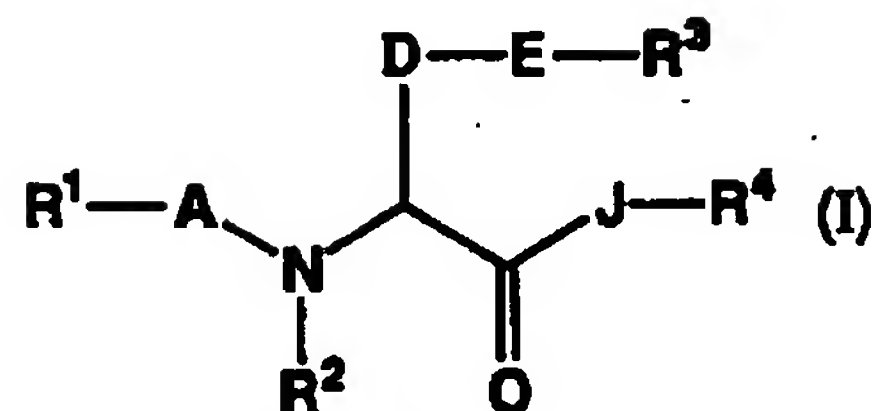
・ 蒸留水

.....500ml



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5

[式中、

R<sup>1</sup>は、

- 1) C 1 ~ 15 アルキル基、
- 2) C 1 ~ 8 アルコキシ基、
- 10 3) フェニル基、
- 4) C 3 ~ 8 シクロアルキル基、
- 5) ヘテロ環基、
- 6) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基、
- 15 7) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 1 ~ 4 アルコキシ基、または
- 8) フェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された C 2 ~ 4 アルケニル基を表わし (ただし、R<sup>1</sup>基中のすべてのフェニル基、C 3 ~ 8 シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の (i) ~ (xi) から選択
- 20 される 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい:
- (i) C 1 ~ 4 アルキル基、
- (ii) C 1 ~ 4 アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- 25 (v) ベンジルオキシ基、



(vi)  $-SR^5$  基 (基中、 $R^5$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(vii) C 2 ~ 5 アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

5 (ix) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

(xi)  $-NR^6R^7$  基 (基中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または  $R^6$  と  $R^7$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))、

10 A は、単結合、 $-CO-$  基または  $-SO_2-$  基を表わし、

$R^2$  は、水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

D は、C 1 ~ 4 アルキレン基、または C 2 ~ 4 アルケニレン基を表わし、

15 E は、

1)  $-COO-$  基、

2)  $-OCO-$  基、

3)  $-CONR^8-$  基 (基中、 $R^8$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

20 4)  $-NR^9CO-$  基 (基中、 $R^9$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

5)  $-O-$  基、

6)  $-S-$  基、

7)  $-SO-$  基、

25 8)  $-SO_2-$  基、

9)  $-NR^{10}-$  基 (基中、 $R^{10}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、



- 10)  $-\text{CO}-$ 基、
- 11)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}-$ 基（基中、 $\text{R}^{11}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。）、または
- 12)  $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2-$ 基（基中、 $\text{R}^{12}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。）を表わし、
- 5  $\text{R}^3$ は、
- 1) 炭素環基、
  - 2) ヘテロ環基、または
  - 3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基を表わし（た
- 10 だし、 $\text{R}^3$ 基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の(i)～(xi)から選択される1～3個の基で置換されてもよい：
- (i) C1～4アルキル基、
  - (ii) C1～4アルコキシ基、
  - (iii) フェニル基、
  - 15 (iv) フェノキシ基、
  - (v) ベンジルオキシ基、
  - (vi)  $-\text{SR}^{13}$ 基（基中、 $\text{R}^{13}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。）、
  - (vii) C2～5アシル基、
  - 20 (viii) ハロゲン原子、
  - (ix) C1～4アルコキシカルボニル基、
  - (x) ニトロ基、
  - (xi)  $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 基（基中、 $\text{R}^{14}$ および $\text{R}^{15}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、またはC1～4アルコキシカルボニル基を表わ
- 25 すか、または $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5～7員の飽和炭素環を表わしてもよい。))、



J は、 $-O-$ 基、または $-NR^{16}-$ 基（基中、 $R^{16}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）を表わし、

$R^4$ 基は、

- 1) C 1～8 アルキル基、
- 5 2) 炭素環基、
- 3) ヘテロ環基、
- 4) 下記 (i) ～ (v) から選択される 1～3 個の基で置換されたC 1～8 アルキル基；
- (i) 炭素環基、
- 10 (ii) ヘテロ環基、
- (iii)  $COOR^{17}$ 基（基中、 $R^{17}$ は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基（基中、フェニルはC 1～4 アルコキシ基で置換されてもよい。））、
- (iv)  $SR^{18}$ 基（基中、 $R^{18}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）、
- 15 (v)  $OR^{19}$ 基（基中、 $R^{19}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。）を表わし、

また、J が $-NR^{16}-$ 基を表わすとき、 $R^4$ と $R^{16}$ は結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよい（ただし、 $R^4$ 基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および $R^4$ と $R^{16}$ が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の (i) ～ (xi) から選択される 1～3 個の基で置換されてもよい：

- (i) C 1～4 アルキル基、
- (ii) C 1～4 アルコキシ基、
- 25 (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、



(vi)  $-SR^{20}$  基 (基中、 $R^{20}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(vii) C 2 ~ 5 アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

5 (ix) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

(xi)  $-NR^{21}R^{22}$  基 (基中、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または  $R^{21}$  と  $R^{22}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別の 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含む 5 ~ 7 員の飽和炭素環を表わしてもよい。))。] で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する N 型カルシウムチャネル阻害剤。

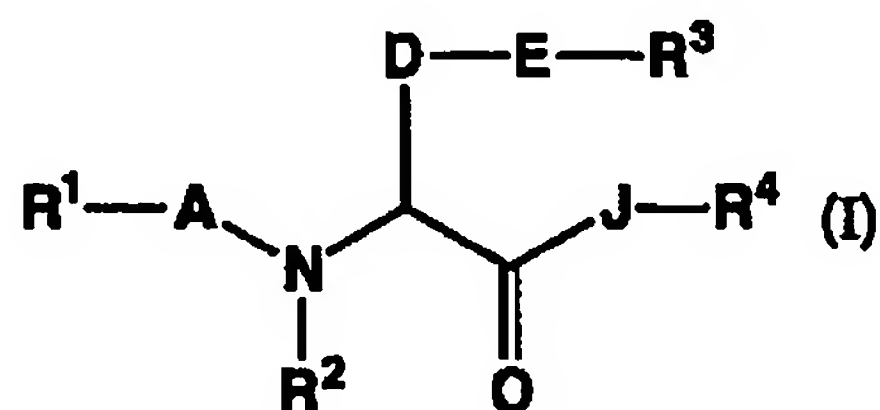
10

2. 請求の範囲 1 記載の化合物を有効成分として含有する脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかんの予防および／または治療薬。

15

3. 請求の範囲 1 記載の化合物を有効成分として含有する痛みの治療薬。

20 4. 一般式 (I)



[式中、



R<sup>1</sup>は、

- 1) C<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>アルキル基、
- 2) C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルコキシ基、
- 3) フェニル基、
- 5 4) C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、
- 5) ヘテロ環基、
- 6) フェニル基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基、
- 7) フェニル基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された
- 10 C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基、または
- 8) フェニル基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル基を表わし（ただし、R<sup>1</sup>基中のすべてのフェニル基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の(i)～(xi)から選択される1～3個の基で置換されてもよい：
- 15 (i) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基、
- (ii) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- 20 (vi) -SR<sup>5</sup>基（基中、R<sup>5</sup>は水素原子、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基を表わす。） 、
- (vii) C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>アシル基、
- (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基、
- 25 (x) ニトロ基、
- (xi) -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基（基中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基、またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル基を表わすか、ま



または $R^6$ と $R^7$ は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5～7員の飽和ヘテロ環を表わしてもよい。))、

Aは、単結合、 $-CO-$ 基または $-SO_2-$ 基を表わし、

5  $R^2$ は、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1～4アルキル基を表わし、

Dは、C1～4アルキレン基、またはC2～4アルケニレン基を表わし、

Eは、

1)  $-COO-$ 基、

2)  $-OCO-$ 基、

10 3)  $-CONR^8-$ 基 (基中、 $R^8$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、

4)  $-NR^9CO-$ 基 (基中、 $R^9$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、

5)  $-O-$ 基、

15 6)  $-S-$ 基、

7)  $-SO-$ 基、

8)  $-SO_2-$ 基、

9)  $-NR^{10}-$ 基 (基中、 $R^{10}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、

20 10)  $-CO-$ 基、

11)  $-SO_2NR^{11}-$ 基 (基中、 $R^{11}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)、または

12)  $-NR^{12}SO_2-$ 基 (基中、 $R^{12}$ は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

25  $R^3$ は、

1) 炭素環基、



2) ヘテロ環基、または

3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし(ただし、R<sup>3</sup>基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の(i)～(xi)から選択される1～3個の基で置換されてもよい:

5 (i) C 1～4アルキル基、

(ii) C 1～4アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

(v) ベンジルオキシ基、

10 (vi) -SR<sup>13</sup>基(基中、R<sup>13</sup>は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)、

(vii) C 2～5アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

(ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、

15 (x) ニトロ基、

(xi) -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>基(基中、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基を表わすか、またはR<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5～7員の飽和炭素環を表わしてもよい。))、

20

Jは、-O-基、または-NR<sup>16</sup>-基(基中、R<sup>16</sup>は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

R<sup>4</sup>基は、

1) C 1～8アルキル基、

25 2) 炭素環基、

3) ヘテロ環基、

4) 下記(i)～(v)から選択される1～3個の基で置換されたC 1～8アルキ



ル基；

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

5 (iii)  $\text{COOR}^{17}$  基（基中、 $\text{R}^{17}$  は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換された  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基（基中、フェニルは  $\text{C}1 \sim 4$  アルコキシ基で置換されてもよい。））、

(iv)  $\text{SR}^{18}$  基（基中、 $\text{R}^{18}$  は水素原子、または  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基を表わす。））、

10 (v)  $\text{OR}^{19}$  基（基中、 $\text{R}^{19}$  は水素原子、または  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基を表わす。）を表わし、

また、 $\text{J}$  が  $-\text{NR}^{16}-$  基を表わすとき、 $\text{R}^4$  と  $\text{R}^{16}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよい（ただし、 $\text{R}^4$  基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および  $\text{R}^4$  と  $\text{R}^{16}$  が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の (i) ~ (xi) から選択される 1 ~ 3 個の基

15 で置換されてもよい：

(i)  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基、

(ii)  $\text{C}1 \sim 4$  アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

20 (v) ベンジルオキシ基、

(vi)  $-\text{SR}^{20}$  基（基中、 $\text{R}^{20}$  は水素原子、または  $\text{C}1 \sim 4$  アルキル基を表わす。））、

(vii)  $\text{C}2 \sim 5$  アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

25 (ix)  $\text{C}1 \sim 4$  アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

(xi)  $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$  基（基中、 $\text{R}^{21}$  および  $\text{R}^{22}$  はそれぞれ独立して、水



素原子、C 1 ～ 4 アルキル基、またはC 1 ～ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、またはR<sup>2</sup><sub>1</sub>とR<sup>2</sup><sub>2</sub>は結合している窒素原子と一緒にあって、別の1個の窒素原子または1個の酸素原子を含む5～7員の飽和炭素環を表わしてもよい。))。

5     ただし、下記 (1) ～ (37) の化合物を除く。

- (1) N- (2-アミノ-5-ニトロフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (2) N-フェニル-3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 10 (3) N- (2-アミノフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (4) N- (4-ニトロフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (5) N- (アダマンタン-2-イル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 15 (6) N- (ピリジン-4-イル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (7) N- (2-アミノフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、
- 20 (8) N- (4-ニトロフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、
- (9) N- (3-ブロモ-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-5-イルメチル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、
- (10) N-メチル-N- (2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 25 (11) N- (4-ニトロフェニル) -3-ベンジルチオ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、



- (12) N-(キノリン-6-イル)-3-ベンジルチオ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (13) N-(2-アミノフェニル)-3-ベンジルチオ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 5 (14) N-(アダマンタン-2-イル)-3-(3-エトキシカルボニルピリジン-2-イルチオ)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (15) N-メチル-N-(2-エトキシフェニル)-3-(3-メトキシカルボニルピリジン-2-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 10 (16) N-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (17) N-(3-ブロモ-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イルメチル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 15 (18) N-(2-メチルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (19) N-(3-メチルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (20) N-(4-メチルフェニル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 20 (21) N-フェニル-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (22) N-(ナフタレン-2-イル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 25 (23) N-(ナフタレン-1-イル)-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (24) N-ベンジル-3-ベンジルチオ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、



- (25) N- (4-クロロフェニル) - 3-ベンジルチオ-2-ベンジロキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (26) N- (4-ブロモフェニル) - 3-ベンジルチオ-2-ベンジロキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 5 (27) N- (4-ニトロフェニル) - 3-ベンジルチオ-2-ベンジロキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (28) N- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 3-ベンジルチオ-2- (4-クロロベンジロキシカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (29) N-メチル-N- (2-エトキシフェニル) - 3- (3-メトキシカルボ
- 10 ニルピリジン-2-イルチオ) - 2- (3, 4-ジクロロフェニルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (30) 3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4-ニトロベンジルエステル、
- (31) 3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルア
- 15 ミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (32) 3-シクロヘプチルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (33) 3-シクロオクチルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- 20 (34) 3- (2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルオキシカルボニル) - 2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (35) N- (ベンジロキシカルボニルメチル) - 3- (2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシルオキシカルボニル) - 2-t-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 25 (36) 3-シクロヘキシルオキシカルボニル-2-ベンジロキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、および
- (37) N-フェニル-2, 3-ビス (ベンゾイルアミノ) プロパンアミド。]
- で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。



5. Eが-S-基、-SO-基、または-SO<sub>2</sub>-基である請求の範囲4記載の化合物。

6. Eが-O-基である請求の範囲4記載の化合物。

5

7. Eが-COO-基である請求の範囲4記載の化合物。

8. Eが-OCO-基、CONR<sup>8</sup>-基、-NR<sup>9</sup>CO-基、-NR<sup>10</sup>-基、  
 10 -CO-基、-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>-基またはNR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>-基（各基中、R<sup>8</sup>、  
 R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は請求の範囲4記載と同じ意味を表わす。）で  
 ある請求の範囲4記載の化合物。

9. 化合物が、

- 15 (1) (2R)-3-(4-メトキシベンジルチオ)-2-tert-ブトキシカルボ  
 ニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、  
 (2) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-(4-メトキシベンジル  
 チオ)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、  
 (3) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチ  
 オ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、  
 20 (4) (2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチ  
 オ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、  
 (5) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロペンチルメチルチ  
 オ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、  
 (6) (2S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロペンチルメチルチ  
 25 オ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、  
 (7) (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ  
 -2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、



- (8) (2 R) - N - (フラン-2-イルメチル) - 3-シクロヘキシルメチル  
チオ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (9) (2 R) - N - (4-ジメチルアミノベンジル) - 3-シクロヘキシルメ  
チルチオ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 5 (10) (2 R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチ  
ルチオプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル、
- (11) (2 R) - N - (4-メトキシシクロヘキシルメチル) - 2-tert-ブトキ  
シカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (12) (2 R) - N - (4-メトキシシクロヘキシルメチル) - 2-tert-ブトキ  
10 シカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (13) (2 R) - N - (4-フェノキシベンジル) - 2-tert-ブトキシカルボニ  
ルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (14) (2 R) - N - ((1 S) - 1 - (4-ニトロフェニル) エチル) - 2-  
tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミ  
15 ド、
- (15) (2 R) - N - ((1 R) - 1 - (4-ニトロフェニル) エチル) - 2-  
tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミ  
ド、
- (16) (2 R) - N - メチル - N - (4-ニトロベンジル) - 2-tert-ブトキシ  
20 カルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (17) (2 R) - N - (1 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチルエチル) -  
2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパン  
アミド、
- (18) (2 R) - N - (1-メチル-1 - (4-ニトロフェニル) エチル) - 2  
25 - tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンア  
ミド、
- (19) (2 S) - N - ((1 R) - 1 - (4-ニトロフェニル) エチル) - 2-  
tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミ



ド、

(20) (2 R) - N - メチル - N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

5 (21) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (N' - メチル - N' - (t - プトキシカルボニル) アミノ) プロパンアミド、

(22) (2 R) - N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

10 (23) (2 R) - N - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシベンジル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

(24) N - ( (1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) カルバミド酸・t - プチルエステル、

(25) (2 R) - N - (2 - フェノキシピリジン - 5 - イル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

15 (26) (2 R) - N - (2 - フェノキシピリジン - 5 - イルメチル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

(27) (2 R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イル) ベンジル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

20 (28) (2 R) - N - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

(29) (2 R) - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

(30) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - シクロペンチルカルボニルアミノプロパンアミド、

25 (31) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド、

(32) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - シクロブチルカルボニルアミノプロパンアミド、



- (33) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - シクロヘプチルカルボニルアミノプロパンアミド、
- (34) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (4 - メトキシシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 5 (35) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - ( (2 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イル  
カルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (36) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (2 - メチルプロピルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 10 (37) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (2 - メチルプロピルオキシカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (38) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (1 - (t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イルカルボニル  
アミノ) プロパンアミド、
- 15 (39) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (4 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルカルボニル  
アミノ) プロパンアミド、
- (40) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 20 (41) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカ  
ルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (42) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - ( (2 S) - 1 - t - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - イルカル  
25 ボニルアミノ) プロパンアミド、
- (43) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (チアゾール - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (44) (2 R) - N - ( (1 R) - 1 - (4 - ニトロフェニル) エチル) - 3 -



シクロヘキシルメチルチオ-2-(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(45) (2S)-N-(1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(46) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(47) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(48) (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(49) (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(2RS)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(50) (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4R)-3-メチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(51) (2R)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(52) (2R)-N-(4-ジメチルアミノベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(2RS)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(53) (2R)-N-(4-ニトロベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(1-tert-ブトキシカルボニルイミダゾール-4-イルカルボニルアミ



- ノ) プロパンアミド、
- (54) (2 R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - ( (4 R) - 2, 2 - ジメチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミ  
ノ) プロパンアミド、
- 5 (55) (2 R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - (チオフェン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (56) (2 R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
- 2 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミ  
ド、
- 10 (57) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルア  
ミノ) プロパンアミド、
- (58) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルア  
15 ミノ) プロパンアミド、
- (59) (2 R) - N - (4 - ジメチルアミノベンジル) - 3 - シクロヘキシルメ  
チルチオ - 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド、
- (60) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルア  
20 ミノ) プロパンアミド、
- (61) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - ( (4 S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカ  
ルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (62) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
25 オ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカ  
ルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (63) (2 R) - N - メチル - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキ  
シルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン



— 4 —イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(64) (2 R) — N — (4 —メトキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメチルチ  
 オ — 2 — ( (4 R) — N' — メチル — N' — (3 — t — ブトキシカルボニルチ  
 アゾリジン — 4 —イルカルボニル) アミノ) プロパンアミド、

5 (65) (2 R) — N — (4 —フェノキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメチル  
 チオ — 2 — ( (4 R) — 3 — t — ブトキシカルボニルチアゾリジン — 4 —イル  
 カルボニルアミノ) プロパンアミド、

(66) (2 R) — N — (4 —メトキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメチルチ  
 オ — 2 — ( (2 R S, 4 R) — 3 — t — ブトキシカルボニル — 2 — (2 —メチ  
 10 ルプロピル) チアゾリジン — 4 —イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(67) (2 R) — N — (4 —メトキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメチルチ  
 オ — 2 — (ピリジン — 3 —イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(68) (2 R) — N — (4 —ベンジルオキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメ  
 チルチオ — 2 — ( (4 R) — 3 — t — ブトキシカルボニルチアゾリジン — 4 —  
 15 イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(69) (2 R) — N — (3 —ベンジルオキシ — 4 —メトキシベンジル) — 3 —シ  
 クロヘキシルメチルチオ — 2 — ( (4 R) — 3 — t — ブトキシカルボニルチア  
 ゾリジン — 4 —イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(70) (2 R) — N — (4 —メトキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメチルチ  
 20 オ — 2 — (ピリジン — 4 —イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(71) (2 R) — N — (4 —メトキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメチルチ  
 オ — 2 — ( (2 R S, 4 R) — 3 — t — ブトキシカルボニル — 2 —フェニルチ  
 アゾリジン — 4 —イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(72) (4 R) — N — ( (1 R) — 2 —シクロヘキシルメチルチオ — 1 — (4 —  
 25 フェニルピペラジン — 1 —イルカルボニル) エチル) — 3 — t — ブトキシカル  
 ボニルチアゾリジン — 4 —イルカルボキサミド、

(73) (2 R) — N — (4 —メトキシベンジル) — 3 —シクロヘキシルメチルチ  
 オ — 2 — ( (3 R S) — 4 — t — ブトキシカルボニルチオモルホリン — 3 —イ



ルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(74) (2R) -N-(4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (3RS) -4-t-ブトキシカルボニルチオモルホリン-3-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

5 (75) (2R) -N-(2-フェノキシピリジン-5-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(76) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (2RS) -4-t-ブトキシカルボニルチオモルホリン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

10 (77) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4RS) -3-t-ブトキシカルボニル-1, 3-ペルヒドロチアジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(78) (2R) -N-(2-フェノキシピリジン-5-イルメチル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(79) (2R) -N-(4-(モルホリン-4-イル) ベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

20 (80) (2R) -N-(4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4RS) -3-t-ブトキシカルボニル-1, 3-ペルヒドロチアジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(81) (2R) -N-(1-フェニルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

25 (82) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -2-オキソチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、



- (83) (2 R) - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (84) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
5 ルホニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (85) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
ルフィニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (86) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロペンチルメチルス  
ルホニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 10 (87) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
ルホニル - 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド、
- (88) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロペンチルメチルス  
ルホニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (89) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
15 ルホニル - 2 - (4 - メトキシシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンア  
ミド、
- (90) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
ルホニル - 2 - (4 - メトキシシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンア  
ミド、
- 20 (91) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
ルホニル - 2 - シクロブチルカルボニルアミノプロパンアミド、
- (92) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
ルホニル - 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパン  
アミド、
- 25 (93) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
ルホニル - 2 - シクロヘプチルカルボニルアミノプロパンアミド、
- (94) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルス  
ルホニル - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イルカルボニルアミノ) プロパン



アミド、

(95) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-( (2RS) -3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

5 (96) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-( (4R) -3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(97) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-(3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(98) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルフィニル-2-( (4R) -3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(99) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-(1-*t*-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(100) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-(4-*t*-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

20 (101) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルスルホニル-2-( (2RS) -チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(102) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

25 (103) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4-アミノシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(104) (2R) -N-( (1R) -1-(4-ニトロフェニル) エチル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -チアゾリジン-4-イルカル



- ボニルアミノ) プロパンアミド、
- (105) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 S) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 5 (106) (2 R) -N- (4-ニトロベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (107) (2 R) -N- (4-ニトロベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (2 R S) -チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパン
- 10 アミド、
- (108) (2 R) -N- (4-ニトロベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- (イミダゾール-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (109) (2 R) -N- (4-ジメチルアミノベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プ
- 15 ロパンアミド、
- (110) (2 R) -N- (4-ジメチルアミノベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (2 R S) -チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (111) (2 R) -N- (4-ベンジルオキシベンジル) -3-シクロヘキシル
- 20 メチルチオ-2- ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (112) (2 R) -N- (3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 25 (113) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3- (テトラヒドロピラン-2-イル) メチルチオ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (114) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3- (ピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルメチルチオ) -2-*t*-ブトキシカルボニルアミノブ



ロパンアミド、

(115) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (4 - メトキシシクロ  
ヘキシルメチルチオ) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、

(116) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (1 - メチルピペリジ  
ン - 2 - イルメチルチオ) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパンアミ  
ド、

(117) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル  
メチルチオ) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、

(118) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (キノリン - 2 - イル  
メチルチオ) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、

(119) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (イミダゾール - 4 -  
イルメチルチオ) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、

(120) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ( (1 R, 4 R, 5 R)  
- ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 2 - エン - 5 - イルメチルチオ) - 2 - t  
- プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、

(121) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ( (1 S, 4 S, 5 S)  
- ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 2 - エン - 5 - イルメチルチオ) - 2 - t  
- プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、

(122) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ( (1 S, 2 R, 4 R)  
- ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 2 - イルメチルチオ) - 2 - t - プトキ  
シカルボニルアミノプロパンアミド、

(123) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - ( (1 R, 2 S, 4 S)  
- ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 2 - イルメチルチオ) - 2 - t - プトキ  
シカルボニルアミノプロパンアミド、

(124) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イ  
ルスルホニル) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、

(125) (2 R) - N - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチ  
ルチオ - 2 - ( (4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパ



ンアミド、

(126) (2 R) -N- (1-フェニルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

5 (127) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (2 R S) -チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(128) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパン

10 アミド、

(129) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- (2-アミノチアゾール-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(130) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- (チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

15 (131) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (2 R S, 4 R) -2- (2-メチルプロピル) チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(132) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (2 R S, 4 R) -2-フェニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

20 (133) (4 R) -N- ( (1 R) -2-シクロヘキシルメチルチオ-1- (4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニル) エチル) チアゾリジン-4-イルカルボキサミド、

25 (134) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (3 R S) -チオモルホリン-3-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(135) (2 R) -N- (4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチ



- ルチオ-2-((3RS)-チオモルホリン-3-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (136) (2R)-N-(2-フェノキシピリジン-5-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 5 (137) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS)-チオモルホリン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (138) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4RS)-1,3-ペルヒドロチアジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 10 (139) (2R)-N-(2-フェノキシピリジン-5-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 15 (140) (2R)-N-(4-(モルホリン-4-イル)ベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (141) (2R)-N-(4-フェノキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4RS)-1,3-ペルヒドロチアジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 20 (142) (2R)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (143) (2R)-N-((1R)-1-(4-ニトロフェニル)エチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メチルプロピルカルボニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 25 (144) (2R)-N-(4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS)-3-アセチルチアゾリジン-2-イルカルボニルア



ミノ) プロパンアミド、

(145) (2 R) -N- (4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -3-メトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

5 (146) (2 R) -N- (4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -3- (2-メチルプロポキシカルボニル) チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(147) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -3-メトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、  
10

(148) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -3- (2-メチルプロポキシカルボニル) チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(149) (2 R) -N- (4-ジメチルアミノベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- (チアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、  
15

(150) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

20 (151) (2 R) -N- (4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(152) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (チオフェン-2-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

25 (153) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (シクロヘキシルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(154) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4 R S) -3-t-ブトキシカルボニル-1, 3-ペルヒド



ロチアジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(155) (2 R) -N- (4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (チオフェン-2-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(156) (2 R) -N- (4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (シクロヘキシルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(157) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( ( (4 R) -3- (3-メチルブチリル) チアゾリジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(158) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(159) (2 R) -N- (4-フェノキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(160) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( ( (4 R S) -1, 3-ペルヒドロチアジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド、

(161) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3- ( (1 S, 2 R, 4 R) -ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルメチルチオ) -2- ( (4 R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、または

(162) (2 R) -N- (4-メトキシベンジル) -3- ( (1 S, 2 R, 4 R) -ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルメチルチオ) -2- ( (4 R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲5記載の化合物。

10. 化合物が、



- (1) (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメトキシ  
-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (2) (2R) -3-シクロヘキシルメトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルア  
ミノプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル、
- 5 (3) (2S) -3-シクロヘキシルメトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルア  
ミノプロパン酸・4-メトキシベンジルエステル、
- (4) (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-ベンジルオキシ-2-tert-  
ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (5) (2S) -N-(4-ジメチルアミノベンジル) -3-シクロヘキシルメ  
10 トキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (6) (2R) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメトキシ  
-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (7) (2S) -N-メチル-N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキ  
シルメトキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 15 (8) (2RS) -N-(4-メトキシベンジル) -4-シクロヘキシルメトキシ  
-2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、
- (9) (2S) -N-(4-ニトロベンジル) -3-シクロヘキシルメトキシ-  
2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (10) (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-(2-シクロヘキセニル  
20 オキシ) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (11) (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルオキシ-  
2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (12) (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -3-シクロペンチルメトキシ  
-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 25 (13) (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -4-(2-シクロヘキセニル  
オキシ) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、
- (14) (2S) -N-(4-メトキシベンジル) -4-シクロヘキシルオキシ-  
2-tert-ブトキシカルボニルアミノブタンアミド、



- (15) (2 R) - N - (4 - ニトロベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (16) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ベンゾイルアミノプロパンアミド、
- 5 (17) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - フェニルスルホニルアミノプロパンアミド、
- (18) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ピバロイルアミノプロパンアミド、
- (19) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- 10 (20) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- (21) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - (1,2 - メチルトリデシルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 15 (22) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド、
- (23) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニルスルホニルアミノ) プロパンアミド、
- (24) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - シクロヘキシルスルホニルアミノプロパンアミド、または
- 20 (25) (2 R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - シクロヘキシルカルボニルアミノプロパンアミド、
- またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲6記載の化合物。

25

1 1. 化合物が、

- (1) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - プトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、



- (2) (2 S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (3) (2 S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノプロパン酸・シクロペンチルエステル、
- 5 (4) (2 R) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (5) (2 R) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノプロパン酸・シクロペンチルエステル、
- (6) (2 R) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
10 ボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (7) (2 S) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・ベンジルエステル、
- (8) (2 R) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・ベンジルエステル、
- 15 (9) (2 R) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・ベンジルエステル、
- (10) (2 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノブタン酸・シクロヘキシルエステル、
- (11) (2 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
20 アミノブタン酸・シクロペンチルエステル、
- (12) (2 R) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノブタン酸・シクロヘキシルエステル、
- (13) (2 R) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニル  
アミノブタン酸・シクロペンチルエステル、
- 25 (14) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (N - t - ブトキ  
シカルボニル - N - メチルアミノ) プロパン酸・4 - ニトロベンジルエステル、
- (15) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (N - t - ブトキ  
シカルボニル - N - アミノ) プロパン酸・4 - ニトロベンジルエステル、



- (16) (2S) - 3 - シクロブチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボ  
ニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (17) (2S) - 3 - (アダマンタン - 2 - イルオキシカルボニル) - 2 - t -  
ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- 5 (18) (2S) - 3 - (アダマンタン - 1 - イルオキシカルボニル) - 2 - t -  
ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (19) (2S) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・4 - ニトロベンジルエステル、
- (20) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
10 ボニルアミノプロパン酸・4 - フルオロベンジルエステル、
- (21) (2R) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - フルオロベンジルエステル、
- (22) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 15 (23) (2R) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (24) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカ  
ルボニルアミノプロパン酸・4 - ニトロベンジルエステル、
- (25) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
20 ボニルアミノプロパン酸・4 - ニトロフェネチルエステル、
- (26) (2S) - N - ベンジル - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t  
- ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (27) (2S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 25 (28) (2S) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
トキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (29) (2S) - 3 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、



- (30) (2 S) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
トキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル、
- (31) (2 S) - 3 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル、
- 5 (32) (2 R) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
トキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (33) (2 R) - 3 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (34) (2 R) - 3 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
10 トキシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル、
- (35) (2 R) - 3 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノプロパン酸・シクロペンチルエステル、
- (36) (2 R) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 15 (37) (2 S) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (38) (2 S) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (39) (2 S) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
20 ボニルアミノブタン酸・4 - ニトロベンジルエステル、
- (40) (2 R) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (41) (2 R) - 4 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・4 - ニトロベンジルエステル、
- 25 (42) (2 R) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (43) (2 R) - 4 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノブタン酸・4 - ニトロベンジルエステル、



- (44) (2 S) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
トキシカルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル、
- (45) (2 S) - 4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル、
- 5 (46) (2 S) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
トキシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル、
- (47) (2 S) - 4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル、
- (48) (2 R) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
10 トキシカルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル、
- (49) (2 R) - 4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノブタン酸・シクロヘキシルエステル、
- (50) (2 R) - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブ  
トキシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル、
- 15 (51) (2 R) - 4 - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - t - ブト  
キシカルボニルアミノブタン酸・シクロペンチルエステル、
- (52) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルオキシカ  
ルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (53) (2 S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルオキシカ  
20 ルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (54) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・2 - ピリジルメチルエステル、
- (55) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - t - ブチルベンジルエステル、
- 25 (56) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・2 - メトキシベンジルエステル、
- (57) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・3 - メトキシベンジルエステル、



- (58) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・3 - ピリジルメチルエステル、
- (59) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - ピリジルメチルエステル、
- 5 (60) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - クロロベンジルエステル、
- (61) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - ブロモベンジルエステル、
- (62) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (N - メチル - N  
10 - t - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステ  
ル、
- (63) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (N - メチル - N  
- t - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステ  
ル、
- 15 (64) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシフェネチルエステル、
- (65) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・3 - (4 - メトキシフェニル) プロピルエステル、
- (66) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
20 ボニルアミノプロパン酸・フラン - 2 - イルメチルエステル、
- (67) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・チオフェン - 2 - イルメチルエステル、
- (68) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・4 - (4 - メトキシフェニル) ブチルエステル、
- 25 (69) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (70) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパン酸・メチルエステル、



- (71) (2S) - N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (72) (2S) - 3 - シクロブチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 5 (73) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ジフェニルメチルエステル、
- (74) (2S) - N - ( (1S) - 2 - フェニル - 1 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 10 (75) (2S) - N - ( (1S) - 1 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (76) (2S) - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 15 (77) (2S) - 3 - シクロヘプチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (78) (2S) - 3 - シクロオクチルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (79) (2S) - 3 - (アダマンタン - 2 - イルオキシカルボニル) - 2 - t -
- 20 ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (80) (2S) - 3 - (アダマンタン - 1 - イルオキシカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (81) (2S) - N - ( (1S) - 1 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) エチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 25 (82) (2S) - N - ( (1S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) エチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、



- (83) (3 S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 1 - イルカルボニル) プロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (84) (3 S) - 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (1, 2, 3, 4 -  
5 テトラヒドロイソキノリン - 2 - イルカルボニル) プロパン酸・シクロヘキシルエステル、
- (85) (2 S) - N - メチル - N - (1, 1 - ジメチル - 2 - フェニルエチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ  
プロパンアミド、
- 10 (86) (2 S) - N - ((1 S) - 1 - カルボキシ - 2 - フェニルエチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロ  
パンアミド、
- (87) (2 S) - N - ((1 S) - 1 - カルボキシエチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 15 (88) (2 S) - N - ((1 S) - 1 - (4 - メトキシベンジルオキシカルボニル) エチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノプロパンアミド、
- (89) (2 S) - N - ((1 S) - 2 - フェニル - 1 - (4 - メトキシベンジル  
オキシカルボニル) エチル) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - t  
20 - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (90) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - メチルカルボニル  
アミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (91) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ベンゾイルアミノ  
プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 25 (92) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ピバロイルアミノ  
プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (93) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - シンナモイルアミ  
ノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、



- (94) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - バレリルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (95) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (オクチルカルボニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 5 (96) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - メシルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (97) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - フェニルスルホニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (98) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (ブチルスルホニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 10 (99) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - (オクチルスルホニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (100) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ( (E) - ステリルスルホニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 15 (101) (2 S) - 3 - シクロペンチルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (102) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンゾイルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (103) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - フルオロ
- 20 ベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (104) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - メトキシベンゾイル) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (105) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - フェニルベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 25 (106) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (107) (2 S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - アセチルベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、



- (108) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - メチルチオベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (109) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (4 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 5 (110) (2S) - N - ( (1S) - 1 - カルボキシエチル ) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- (111) (2S) - N - ( (1S) - 2 - フェニル - 1 - カルボキシエチル ) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 10 (112) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - (N - ベンジル - N - t - ブトキシカルボニルアミノ) プロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、または
- (113) (2S) - 3 - シクロヘキシルオキシカルボニル - 2 - ベンジルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 15 またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲7記載の化合物。

12. 化合物が、

- (1) (2S) - 3 - シクロヘキシルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- 20 (2) (2S) - 3 - シクロペンチルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・ベンジルエステル、
- (3) (2S) - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・ベンジルエステル、
- 25 (4) (2S) - 3 - シクロヘキシルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (5) (2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、



- (6) (2S) - 3 - シクロペンチルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (7) (2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロペンチルカルバモイル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 5 (8) (2S) - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (9) (2S) - 3 - シクロヘキシルカルボニルオキシ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (10) (2S, 3R) - 3 - シクロヘキシルカルボニルオキシ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- 10 (11) (2S) - 6 - シクロヘキシルカルボニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノヘキサン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (12) (2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルカルボニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- 15 (13) (2S) - 4 - シクロペンチルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノブタン酸・4 - メトキシベンジルエステル、
- (14) (2S) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルスルホニルアミノ - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、または
- (15) (2R) - N - (4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルスルファ
- 20 モイル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノプロパンアミド、
- またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲8記載の化合物。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03013

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/165, 18, 215, 27, 34, 38, 42, 425, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 37/02, C07C227/20, 229/26, 233/47, 51, 83, 235/52, 235/84,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/165, 18, 215, 27, 34, 38, 42, 425, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 37/02, C07C227/20, 229/26, 233/47, 51, 83, 235/52, 235/84,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 520200, A2 (NEUROSEARCH A/S), 30 December, 1992 (30. 12. 92) & JP, 5-186432, A	1-3
A	JP, 8-208690, A (Sankyo Co., Ltd.), 13 August, 1996 (13. 08. 96) (Family: none)	1-3
A	JP, 6-80696, A (Mitsubishi Chemical Corp.), 22 June, 1994 (22. 06. 94) (Family: none)	1-3
A	WO, 94/07815, A2 (ABBOTT LABORATORIES), 14 April, 1994 (14. 04. 94), Especially, Comp. N-(3,5-Dichlorobenzoyl)- DCysteiny1(S-cyclohexylmethyl)-Arginy1-OH in claim 5, (Family: none) & Database Caplus on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN.122:133846, Comp. of Registry No. 159321-75-2	4-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
10 September, 1998 (10. 09. 98)

Date of mailing of the international search report  
22 September, 1998 (22. 09. 98)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP98/03013

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHONO, Tatsuya et al., "A NEW SYNTHETIC METHOD OF $\alpha$ -AMINO ACIDS FROM METHOXYURETHANES", Tetrahedron Letters, 1991, Vol. 22, No. 25, pages 2411 to 2412	4-12



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03013

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The group of inventions of claims 1 to 3 relates to type N calcium channel inhibitors containing as the active ingredient amino acid derivatives represented by the general formula (I), nontoxic salts thereof or hydrates thereof as claimed in claim 1 and preventives and/or remedies for diseases containing these inhibitors as the active ingredient.

Although the group of inventions of claims 4 to 12 relates to the amino acid derivatives represented by the general formula (I), nontoxic salts thereof or hydrates thereof per se, it is stated that as many as 37 specific compounds are excluded therefrom.

When the disclosure of the description is taken into consideration, it

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03013

## Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

is considered that the applicant asserts that the above-mentioned 37 specific compounds are excluded from those represented by the above general formula (I) since these compounds are all well known ones while others are novel compounds. Thus, according to the disclosure of claims 1 to 3, it is considered that there are involved together two inventive concepts, i.e., "invention of use of novel compounds" and "invention of novel use of well known compounds". Such being the case, the group of inventions of claims 1 to 3 and the group of inventions of claims 4 to 12 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03013

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

237/22, 36, 271/22, 277/04, 311/06, 19, 317/50, 323/59, 62, C07D211/62,  
213/62, 81, 215/12, 217/06, 233/64, 90, 263/34, 277/56, 279/12, 295/12, 18,  
22, 307/42, 52, 24, 333/20, 38, 417/12, C07K15/037

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

237/22, 36, 271/22, 277/04, 311/06, 19, 317/50, 323/59, 62, C07D211/62,  
213/62, 81, 215/12, 217/06, 233/64, 90, 263/34, 277/56, 279/12, 295/12, 18,  
22, 307/42, 52, 24, 333/20, 38, 417/12, C07K15/037



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> A61K31/165, 18, 215, 27, 34, 38, 42, 425, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 37/02, C07C227/20, 229/26, 233/47, 51, 83, 235/52, 235/84, 237/22, 36, 271/22, 277/04, 311/06, 19, 317/50, 323/59, 62, C07D211/62, 213/62, 81, 215/12, 217/06, 233/64, 90, 263/34, 277/56, 279/12, 295/12, 18, 22, 307/42, 52, 24, 333/20, 38, 417/12, C07K15/037		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> A61K31/165, 18, 215, 27, 34, 38, 42, 425, 44, 445, 47, 495, 535, 54, 37/02, C07C227/20, 229/26, 233/47, 51, 83, 235/52, 235/84, 237/22, 36, 271/22, 277/04, 311/06, 19, 317/50, 323/59, 62, C07D211/62, 213/62, 81, 215/12, 217/06, 233/64, 90, 263/34, 277/56, 279/12, 295/12, 18, 22, 307/42, 52, 24, 333/20, 38, 417/12, C07K15/037  最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 520200, A2 (NEUROSEARCH A/S) 30. 12月. 1992 (30. 12. 92) & JP, 5-186432, A	1-3
A	JP, 8-208690, A (三共株式会社) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96) (ファミリーなし)	1-3
A	JP, 6-80696, A (三菱化成株式会社) 22. 6月. 1994 (22. 06. 94) (ファミリーなし)	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 10. 09. 98	国際調査報告の発送日 22.09.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	4C 9465



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 94/07815, A2 (ABBOTT LABORATORIES) 14. 4月. 1994 (14. 04. 94) especially, Comp. N-(3, 5-Dichlorobenzoyl)-DCysteinyI (S-cyclo hexylmethyl)-ArginyI-OH in claim 5, (ファミリーなし) & Database Caplus on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN. 122:133846, Comp. of Registry No. 159321- 75-2	4-12
A	SHONO, Tatsuya et al., 'A NEW SYNTHETIC METHOD OF $\alpha$ -AMINO ACIDS FROM METHOXYURETHANES', Tetrahedron Letters, 1991, Vol. 22, No. 25, pages 2411 to 2412	4-12



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-3記載の発明は、その請求の範囲1における一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するN型カルシウムチャンネル阻害剤及び該阻害剤を有効成分とした疾病の予防および/または治療薬に係るものである。

請求の範囲4-12記載の発明は、上記一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体それらの非毒性塩、またはそれらの水和物自体に係るものであるが、このうちより37個もの特定化合物を除くとされている。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## (第Ⅱ欄の続き)

請求の範囲4-12において、上記一般式(I)より37個の特定化合物を除くとされた理由について、明細書の記載を参酌するに、除くとされた特定化合物はすべて公知化合物であり、他のものは新規化合物であると出願人が主張されるものと認められ、してみれば、請求の範囲1-3の記載によると、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1-3記載の発明と請求の範囲4-12記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。